

Aus dem Robert Koch-Institut (Institutsleiter: Prof. Dr. med.
G. Henneberg) Abteilung für Serologie und Diagnostik (ehema-
liger Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. W. Maassen)

Über das Vorkommen von Staphylokokken bei darmgesunden und
darmkranken Säuglingen unter besonderer Berücksichtigung der
Pathogenität sowie des α , β - und δ -Toxinbildungsvermögens
im CAMP-Test.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gertraud Reinecke
aus Magdeburg

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Robert Koch-Institut (Institutsleiter: Prof. Dr. med.
G. Henneberg) Abteilung für Serologie und Diagnostik (ehema-
liger Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. W. Maassen)

Über das Vorkommen von Staphylokokken bei darmgesunden und
darmkranken Säuglingen unter besonderer Berücksichtigung der
Pathogenität sowie des α -, β - und δ -Toxinbildungsvermögens
im CAMP-Test.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gertraud Reinecke
aus Magdeburg

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Professor Dr. med. Willy M a a s s e n
Korreferent: Professor Dr. med. Bernhard S c h m i d t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6. September 1968

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Problemstellung	5
II A	Literatur über das Vorkommen von <i>Staphylococcus aureus</i> im Stuhl darmgesunder und darmkranker Säuglinge	7
B	Literatur über Pathogenitätsmerkmale und Toxine der Staphylokokken	12
III	Material und Methodik	18
IV A	Ergebnisse über den Nachweis von Staphylokokken im Untersuchungsmaterial	23
B	Statistische Berechnungen der Ergebnisse über den Staphylokokkennachweis	33
C	Beziehungen zwischen den bakteriologischen Befunden und klinischen Erhebungen	36
D	Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierung der Staphylokokken	45
V A	Diskussion der Ergebnisse über den Staphylokokkennachweis im Untersuchungsmaterial unter Berücksichtigung der klinischen Erhebungen	50
B	Diskussion der Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierung der Staphylokokken	62
VI	Zusammenfassung	68
VII	Literaturverzeichnis	70

I Einleitung und Problemstellung:

Seit mehr als 60 Jahren ist bekannt, daß pathogene Staphylokokken sowohl die Ursache vieler Erkrankungen des Menschen bilden als auch häufig bei klinisch völlig gesunden Personen als harmlose Saprophyten nachgewiesen werden können (WEISSER u. WECHSEBERG, 1901). Durch die ubiquitäre Verbreitung der Staphylokokken in der Umgebung des Menschen wie auch auf Haut- und Schleimhäuten sind vielfältige Infektionsmöglichkeiten gegeben. Bei Untersuchungen von Nasenabstrichen gesunder Erwachsener wurden Keimträgerraten pathogener Staphylokokken von 28,7-49% ermittelt (MILES u.a., 1944; ROUNTREE u.a., 1954; EDMUNDS u.a., 1955; VOGELSSANG u.a., 1951; MILLIAN, 1960; NOBLE u.a., 1964). Wie weit diese Staphylokokken als Quelle von Infektionen angesehen werden müssen, ist sehr umstritten (FORFAR u.a., 1953; MOORE u. GARDNER; BASSETT u.a., 1963; LINZENMEIER, 1964).

Das Neugeborene kommt schon innerhalb des Klinikmilieus mit Staphylokokken der Umgebung in Berührung, so daß eine frühzeitige Besiedlung von Nase, Haut, Nabel und Augen beobachtet werden kann (FORFAR u.a., 1953; EDMUNDS u.a., 1955; WEINGÄRTNER, 1956; MEYER, 1957; HURST, 1960; LOVE u.a., 1963). Schon am Ende der ersten Lebenswoche können bei 89-100% aller in der Klinik geborenen Säuglinge pathogene Staphylokokken in der Nase nachgewiesen werden (CUNCLIFFE, 1949; ROUNTREE u. BARBOUR, 1950; BARBER u. BURSTON, 1955; KNORR; HURST, 1957). Berücksichtigt man noch das Problem des Hospitalismus, so erscheint es nicht verwunderlich, daß bei vergleichenden Untersuchungen zwischen zu Hause und in der Klinik geborenen Kindern innerhalb des ersten Lebensmonates ein Unterschied in der Nasen-Keimträgerrate von 6-27% festgestellt werden kann (LUDLAM, 1953; WILLIAMS, 1961). COOK und Mitarbeiter (1954) sprechen von einer Minorstaphylokokken-Infektion, die im allgemeinen völlig symptomlos verläuft. Wahrscheinlich liegt eine besondere Empfindlichkeit der kindlichen Schleimhaut für diese Keime vor, die im Laufe des Lebens abnimmt. Um die Jahrhundertwende scheint die Verbreitung der Staphylokokken im Respirationstrakt des Neugeborenen ein geringeres Ausmaß gehabt zu haben, aber schon 1937-38 wurden ähnliche Keimträgerraten bei

Säuglingen ermittelt, wie wir sie heute auch finden (LEWKO-WICZ, 1901; HALLMANN, 1937; Mc FARLAN, 1938). Es liegt anscheinend ein spontaner Anstieg der Verbreitung von Staphylokokken vor, der in den folgenden Jahren noch durch die Anwendung des Penicillins und die Entwicklung resistenter Stämme begünstigt wurde. Gleichzeitig mit der Besiedlung des Respirationstraktes des Säuglings kann häufig das Auftreten pathogener Staphylokokken im Stuhl beobachtet werden. BUTTIAUX und PIERRET (1949) sahen sie sogar als erste Keime des Intestinaltraktes an, die geduldet werden und meist keinerlei gastro-intestinale Störungen verursachen. Da die Isolierung geringer Mengen von Staphylokokken aus dem Stuhl in vielen Fällen gelingt und klinisch mit keinerlei Symptomen verbunden ist, sind sie als Teil der obligaten Darmflora des Säuglings und Kleinkindes anzusehen. Aus diesem Grunde erscheint es schwierig, die ätiologische Bedeutung pathogener Staphylokokken für das Auftreten von Dyspepsien in solchen Fällen zu klären, in denen andere Krankheitserreger als Ursache ausgeschlossen werden konnten. Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, an Hand der Ergebnisse vergleichender Stuhluntersuchungen von darmgesunden und darm-erkrankten Säuglingen Aussagen über die Häufigkeit des Vorkommens von Staphylokokken im Darm zu machen.

II A Literatur über das Vorkommen von Staphylococcus aureus im Stuhl darmgesunder und darmkranker Säuglinge

Die normale Dickdarmflora des Säuglings wird hauptsächlich von *L. bifidus* und *E. coli* gebildet, daneben können noch Enterokokken, Staphylokokken, *B. proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acidophilus* und Meien in geringer Menge auftreten. Nach neueren Untersuchungen soll sich die Zusammensetzung der Darmflora des Brustkindes im Gegensatz zu früher vertretenen Ansichten nicht wesentlich von der des Flaschenkindes und Erwachsenen unterscheiden, da in beiden Gruppen *L. bifidus* und *E. coli* nachgewiesen werden können (HAENEL, 1957; HAENEL u. FELDHEIM, 1958). Die Meinung, daß beim Brustkind eine reine Bifidusflora vorgefunden wird, kann heute nicht mehr vertreten werden, da fast ebenso häufig wie beim künstlich ernährten Säugling hohe Keimzahlen von *E. coli* feststellbar sind. Der Nachweis von Staphylokokken im Stuhl ist stark von der verwendeten Untersuchungsmethodik abhängig und durch das Überwiegen anderer Keime meist nur mit Hilfe von Selektivnährböden möglich. Daher erscheint es verständlich, daß vor Anwendung spezieller Nährmedien nur selten über das Auftreten von Staphylokokken im Darm berichtet wurde. Bei gesunden Erwachsenen fanden verschiedene Autoren in 8-31% (bzw. sogar in 38%) pathogene Staphylokokken im Stuhl (BRODIE u.a., SENN u.a., 1956; MATTHIAS u.a.; MOUSTARDIER u.a., 1957; GREENDYKE u.a.; PANMAN u. PULLAN; GRÜN, 1958).

Über das Vorkommen von Staphylokokken im Darm von gesunden Säuglingen sind häufig Untersuchungen angestellt worden. DUNCAN und WALKER (1942) fanden in 74,4% der geprüften Rektalabstriche *Staphylococcus aureus* und wiesen gleichzeitig in 91,5% der Rachenabstriche der Säuglinge und in 92,7% der untersuchten Muttermilch die gleichen Keime nach. DRAPER und BROWN (1946) stellten dagegen nur eine Stuhlkeimträgerrate der Säuglinge von 4,4% fest. MARTYN (1949) konnte mit Hilfe eines 10%igen NaCl-Blutagars in 50% der 130 untersuchten Rektalabstriche von Neugeborenen im Alter von 0-7 Tagen pathogene Staphylokokken isolieren. Die ebenfalls ermittelte Nasenkeimträgerrate betrug 62%. BUTTIAUX und PIERRET (1949) wiesen unter Verwendung des Chapman-Milieu-Agars bei gesunden Säuglingen

im Alter von 2-6 Monaten in allen Fällen und in der Altersgruppe zwischen 6 und 12 Monaten in 46,8% der Stuhlproben Staphylokokken nach. Über einen positiven Befund in 50% der Rektalabstriche und 40% der Rachenabstriche von Neugeborenen wurde von Mc FARLAN (1949) berichtet. Er verwendete nur zur Anzucht der Rektalabstriche einen 7,5%igen NaCl-Agar. PRISICK (1953) konnte bei einer Versuchsreihe von 1173 Stuhlproben von Kindern unter 2 Jahren in 537 Fällen (=45,8%) Staphylokokken isolieren, bei Kindern über 2 Jahren dagegen nur in 28,2%. LAURELL und WALLMARK (1953) untersuchten mit Hilfe des Chapman-Selektivnährbodens 481 Stühle gesunder Kinder und wiesen in 158 Proben (=32,8%) pathogene Staphylokokken nach, Säuglinge bis zu 1 Jahr zeigten dabei in 40% ein positives Resultat. Bedeutend geringere Befunde wurden von HOFFMANN und SAUERBREI (1956) angegeben (=4,8 bzw. 2,7%). Allerdings wurden dabei nur Fälle ausgewertet, die auf NaCl-haltigem Selektivnährboden ein Wachstum von mehr als 100 Kolonien pro Platte zeigten. Ihre in einer Frühgeborenenstation durchgeführten Kontrolluntersuchungen erbrachten in 40 von 142 Stühlen (=28,2%) ein positives Ergebnis. ORICHTON (1956) fand bei seinen Beobachtungen auf einer Neugeborenenstation, daß von 43 gesunden Säuglingen 23,3% koagulasepositive Staphylokokken im Stuhl enthielten. Sehr hoch erscheinen dagegen die Angaben von MOUSTARDLER und Mitarbeitern (1956), die mit Hilfe der Mannit-Chapman-Platte in 94% der Stuhlproben von Säuglingen im Alter zwischen 3 Wochen und 18 Monaten Staphylokokken isolierten. Bei Kontrolluntersuchungen gelang WATTIEZ und LINZ (1954) in 32 Fällen (=61%) der Staphylokokkennachweis. Dagegen erzielten SZEPSKI und Mitarbeiter (1960) nur bei 16 von 60 gesunden Säuglingen ein positives Resultat. KIENITZ (1959) fand bei Untersuchungen von 40 darmgesunden Säuglingen einmal auf der Blutplatte und 18 mal auf Selektivnährboden pathogene Staphylokokken. MARGRET (1961) konnte durch bessere Erfassung mit Hilfe von Selektivnährböden von insgesamt 105 Säuglingen 71 mal einen positiven Stuhlbefund erheben.

Aus den Angaben der verschiedenen Autoren ist ersichtlich, daß starke Schwankungen in den Nachweisraten der Staphylokokken bestehen. Die angegebenen Werte bewegen sich zwischen 28,2 und 94%. Am häufigsten scheinen Werte zwischen 45 und 50% ermittelt worden zu sein.

Nicht weniger zahlreich sind die Berichte über das Vorkommen von Staphylokokken bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. So sind sie häufig als Ursache der Nahrungsmittelvergiftungen und der postoperativen oder nach Antibiotikagabe auftretenden Enterokolitis beschrieben worden. Die Abgrenzung einer dritten Form der enteralen Infektion, die als Staphylokokken-Dyspepsie bezeichnet wird (ALENITZ, 1959), ist zum Teil noch umstritten. In diesem Zusammenhang sollen hier speziell die Angaben über den Nachweis von Staphylokokken bei der Säuglingsenteritis interessieren, da ihre ätiologische Bedeutung für die Entwicklung von Dyspepsien nicht eindeutig geklärt ist. Voraussetzung für die Diagnose einer Staphylokokken-Dyspepsie ist der Ausschluss anderer darmpathogener Keime, vor allem der Salmonellen und Shigellen sowie der Dyspepsie-Coli-Keime, auch wenn gelegentlich Mischinfektionen beobachtet werden konnten. Aus diesem Grunde erscheinen ältere Angaben wenig aussagekräftig, da einerseits keine Untersuchung auf Dyspepsie-Coli durchgeführt wurde und andererseits die Nachweismethoden für Staphylokokken noch ungenügend waren.

Schon 1938 wiesen LIEB und CHAFFAN auf gelegentliche Staphylokokkenbefunde im Stuhl von schweren Gastroenteritisfällen hin. FELSEN und WOLARSKY (1942) berichteten von einem epidemischen Diarrhoeausbruch auf einer Neugeborenenstation und konnten in 2 von 19 Fällen Staphylokokken in Reinkultur und einmal als vorherrschender Keim aus dem Stuhl züchten. Gleichzeitig fanden sie in 4 Halsabstrichen eine Reinkultur von Staphylokokken. DRAPER und BROWN (1946) wiesen bei 34% der Gastroenteritisfälle Staphylokokken im Faeces nach, dagegen aber nur in 2,4% der Kontrollen. Bei eingehenden Vergleichsuntersuchungen von Rektalabstrichen darmgesunder und darmkrankter Säuglinge auf Selektivnährböden konnte MARTYN (1949) in 44,5% der Dyspepsiefälle und in 46% der gesunden Kontrollen pathogene Staphylokokken feststellen. TAYLOR und Mitarbeiter sahen zwar Colibakterien als Hauptursache der Diarrhoe an, konnten aber auch aus 16 von 52 Rektalabstrichen Staphylokokken züchten. Bei einer leichten Diarrhoeepidemie in einer Neugeborenenstation fanden LYON und KANITZ (1950) bei 7 von 9 Kindern Staphylokokken in großer Zahl auf der Blutplatte. Auch FELSEN und Mitarbeiter (1951) beschreiben hämolysierende Staphylokokken

als Ursache einer epidemischen Neugeborenenstuhldiarrhoe. von LAURELL und WALLMARK (1953) durchgeführte Untersuchungen ergaben bei 11 von 52 mit Enteritis eingewiesenen Kindern (=21,6%) Staphylokokken, bei 94 im Krankenhaus erworbenen Enteritisfällen dagegen in 47%. WOLFFSH (1953) konnte bei 28,2% der Säuglinge und Kleinkinder, die an akuter Gastroenteritis erkrankt waren, Staphylokokken im Stuhl nachweisen, ohne aber eine Beziehung zur Schwere der Erkrankung finden zu können. Da WATTELZ und LINZ (1954) pathogene Staphylokokken bei insgesamt 86% aller mit Diarrhoe aufgenommenen Säuglinge auf Selektivnährböden anzüchten konnten, hielten sie es für unmöglich, eine Beziehung zwischen der Anwesenheit dieser Keime und der Erkrankung zu sehen. ARMSTRONG (1955) untersuchte 821 Fälle akuter Gastroenteritis und isolierte 66 mal (=10,3%) Staphylokokken. Bei 46% konnte er keinen pathologischen Stuhlbefund erheben, 20,1% rechnete er einer parenteral verursachten Gastroenteritis zu. Allerdings konnte er von 6 Patienten unter 2 Jahren mit einer tödlich verlaufenden Erkrankung 4 mal Staphylokokken aus dem Stuhl züchten. Bei 88 Säuglingsdyspepsien fanden SOUCHON und Mitarbeiter (1955) nur 7 mal diese Bakterien im Faeces. ORLICHOW (1956) beschreibt 9 Fälle einer zum Teil chronisch verlaufenden Staphylokokkenenteritis, bei denen andere pathogene Darmbakterien nicht nachweisbar waren. Bei Vergleichsuntersuchungen der Stühle von 102 darmkranken und 40 darmgesunden Säuglingen fand KLEINIZ (1959) unter Verwendung von Selektivnährböden in 51 Proben der ersten und in 19 der zweiten Gruppe Staphylokokken und zog daraus die Schlußfolgerung, daß sie als Bestandteil der normalen Darmflora ohne klinische Bedeutung anzusehen sind. LAURELL und Mitarbeiter (1959) berichten von 8 leichten Diarrhoeerkrankungen, deren Ursache wahrscheinlich Staphylokokken bildeten. Von 205 darmkranken Säuglingen gelang SZEMSKI und Mitarbeitern (1960) in 104 Fällen der Nachweis hämolysierender Staphylokokken im Stuhl, bei 64 Patienten lag noch zusätzlich ein anderer Staphylokokkeninfekt vor (Otitis, Pneumonie, Furunkulose). OEHRLING (1963) untersuchte 1191 Stuhlproben von meist dyspeptischen Säuglingen, aber auch von gesunden Erwachsenen, und fand trotz Anwendung von Selektivnährböden nur in 14,36% *Staphylococcus aureus*. Von 378 Diarrhoepatienten im Alter bis zu 2 Jahren isolierte DIEDER (1965) 196 mal Staphylokokken aus dem Stuhl.

Die zum Teil sehr unterschiedlichen Resultate der einzelnen Autoren werden wahrscheinlich mit auf stark differierende Untersuchungsmethoden zurückzuführen sein. Ungefähr ein Drittel der Angaben über einen Staphylokokkennachweis im Stuhl bei Säuglingsdyspepsien bewegt sich um Werte, die zwischen 40 und 50% liegen.

Eine zusammenfassende Übersicht der sowohl bei darmgesunden als auch bei darmkranken Säuglingen erzielten Ergebnisse verschiedener Untersucher wird am Ende dieser Arbeit gegeben (Tabelle 15 und 16).

B Literatur über Pathogenitätsmerkmale und Toxine der Staphylokokken

Da die Staphylokokken in pathogener und apathogener Form vorkommen, hat man versucht, verschiedene Eigenschaften der beiden Gruppen für eine Differenzierung auszunutzen. Dabei ergab sich, daß pathogene Staphylokokken fermentativ aktiver sind, so daß durch verschiedene Ausbildung des Fermentspektrums eine Trennung möglich ist.

Die von MUCH (1908) und später von DARANYI (1926) entwickelte Plasmakoagulierung wird als wichtigste Unterscheidungsreaktion zwischen pathogenen und apathogenen Staphylokokken angesehen, da nur pathogene Staphylokokken eine Koagulase bilden (KEMKES, 1928; GROSS, 1932; CHAPMAN u.a., 1934; FAIRBROTHER; CHRISTIE u. KEOGH, 1940; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; SCHAAK, 1955; PÖHN, 1958; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959; GRÜN, 1961, 1964; RICHOU, 1962; VOGELSANG, 1964). Obwohl es inzwischen gelungen ist, die zellfreie Koagulase darzustellen, ist der Wirkungsmechanismus der Plasma-koagulierung noch nicht restlos geklärt. Es handelt sich um einen analogen, wenn auch nicht identischen Vorgang zur Blutgerinnung. Um eine Koagulierung des Plasmas zu bewirken, ist ein besonderer "Coagulase-Reacting-Factor" erforderlich, der in Kaninchen- und Menschenplasma nachgewiesen werden konnte und den gleichen Wirkungsmechanismus wie das Prothrombin besitzt. Zusammen mit der Koagulase der Staphylokokken bewirkt er eine Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin (ELEK, 1959; GRÜN, 1964; TAGER u. DRUMMOND, 1965). Nach Untersuchungen von TAGER u. DRUMMOND (1965) könnte der "Coagulase-Reacting-Factor" mit dem menschlichen Prothrombin identisch sein. LIEB (1965) stellte fest, daß sich das Koagulum durch verschiedene Eigenschaften vom Fibrin des Blutgerinnungsvorganges unterscheidet, und konnte nur mit dem Koagulum Entzündungserscheinungen in der Kaninchenhaut hervorrufen. Die Bedeutung der Koagulase für die Entstehung von Infektionen und ebenso ihre Beziehung zur Pathogenität der Staphylokokken ließen sich bis heute nicht restlos klären (GRÜN, 1964). Die Koagulaseproduktion wird zwar als Pathogenitätsmerkmal der Staphylokokken angesehen, aber da auch koagulasenegative, virulente Stämme gefunden wurden, wäre es günstiger, von einer artspezifischen Eigenschaft zu sprechen (SCHMIDT, 1965).

Eine sofortige Verklumpung der koagulasepositiven Staphylokokken bei Einreibung in Plasma wurde schon von MUCH (1908) und DARANYI (1926) beobachtet. BIRCH-HIRSCHFELD entwickelte daraus 1934 ein Objektträgerverfahren zur Trennung pathogener und apathogener Staphylokokken und stellte eine fast 100%ige Übereinstimmung dieser Plasmaagglutination mit der koagulasereaktion fest. Bei beiden Reaktionen sollen getrennte Wirkungsmechanismen vorliegen, die nicht restlos aufgeklärt werden konnten. Für die Wirkung der Plasmaagglutination wird die zellständige Form der Koagulase, ein als "clumping factor" bezeichnetes Polypeptid verantwortlich gemacht (CADNESS-GRAVES u.a., 1943; DUTHIE, 1954). Nach Untersuchungen von BIRCH-HIRSCHFELD (1934) soll die Reaktion in reinen Fibrinogenlösungen unterbleiben und nur bei Zugabe von Prothrombin auftreten. Andere Autoren vertreten dagegen die Ansicht, daß sich der Vorgang in reinen Fibrinogenlösungen abspielen kann (DUTHIE, 1954; OTTE u. WALTER, 1955). Die Plasmaagglutination ist nach DUTHIE (1954) als adäquate Pathogenitätsreaktion anzusehen.

Das Fermentsystem der Hyaluronidase stellt ein weiteres wichtiges Pathogenitätsmerkmal der Staphylokokken dar, da es nur von koagulasepositiven Keimen gebildet wird (SCHWABACHER u.a., 1945; KAFERKA, 1957; SCHMIDT, 1965). Man schreibt der Hyaluronidase eine Bedeutung für die Invasion der Staphylokokken im Gewebe zu, da sie durch Abbau der sauren Mucopolysaccharide eine Viskositätsminderung und Permeabilitätssteigerung bewirken soll (spreading factor). Die Hyaluronidase ist allein nicht als Faktor der Virulenz anzusehen, da sie nach SCHMIDT (1965) sogar hemmend auf die Entwicklung eines Krankheitsprozesses durch Verminderung der Bakterien unter die "kritische Keimzahl" wirken kann. Er beobachtete aber eine Beziehung zwischen dem Hyaluronidasebildungsvermögen, der Koagulase, der Zugehörigkeit zu bestimmten Phagengruppen und der Höhe des α -Toxintiters.

Als weiterer Pathogenitätstest der Staphylokokken wird von vielen Autoren die Mannitfermentierung angeführt, obwohl nicht nur fast alle pathogenen sondern auch ein großer Teil der apathogenen Staphylokokken Mannit auf enzymatische Wege dehydrieren. Die dabei entstehende Säure läßt sich durch geeignete Indikatoren im Röhrchen- oder Plattentest sichtbar machen (ROEMER u. SCHMITZ, 1951; SCHAACK, 1955; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959). Unter anaero-

ben Bedingungen sollen nach Angaben von EVANS (1948) nur 4 von 100 koagulasen negativen Mannit fermentierenden Staphylokokken ein positives Ergebnis zeigen. GRÜN (1964) stellte fest, daß zwar apathogene Staphylokokken sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Verhältnissen bedeutend weniger Mannitspaltung bei Austitrierung im Röhrchentest zeigen, daß aber trotzdem die anaerobe Mannitspaltung keinen Vorteil oder Ersatz für die Koagulasereaktion darstellt.

Die Pigmentierung der Staphylokokkenkolonien wird auch heute noch bei der Beurteilung der Pathogenität beachtet, auch wenn es sich um eine sehr variable Eigenschaft handelt, die stark von äußeren Faktoren beeinflußt wird. Kolonien, die eine goldgelbe Anfärbung besitzen, erweisen sich meist bei weiterer Untersuchung als pathogen, obwohl auch ein Teil der apathogenen Staphylokokken eine gelbliche Pigmentierung aufweisen soll (EVANS, 1950; GRÜN, 1961).

Staphylokokken bilden eine Reihe von Toxinen, von denen den Hämolsinen die größte Bedeutung zugemessen wird. Daneben wurden noch die Wirkungen des letalen Toxins, des Leukozidins, des dermonekrotischen Toxins und des Enterotoxins getrennt beschrieben. Allerdings ist nicht immer ganz geklärt, wie weit diese Toxine mit dem α -Toxin oder untereinander identisch sind (KIENITZ, 1962; KIENITZ u. RITZERFELD, 1964). Bei den hämolysierenden Toxinen werden allgemein 3 Typen unterschieden, das α -, β - und δ -Toxin. Eine Abtrennung weiterer Toxine erscheint nach ELEK (1959) nicht erforderlich zu sein, so daß man die Wirkung des von SMITH und PRICE (1938) beschriebenen γ -Toxins dem δ -Toxin zurechnen kann. (ELEK u. LEVY, 1950; MARKS, 1951).

Als das wichtigste hämolysierende Staphylokokkentoxin kann das α -Toxin angesehen werden. Da es nur bei pathogenen Staphylokokken nachweisbar ist, wird es neben der Koagulaseproduktion als entscheidendes Pathogenitätsmerkmal gewertet (CHRISTIE u.a., 1946; FOMIN, 1958). Es besitzt eine hämolysierende Wirkung auf Schaf-, Kaninchen- und Kuherythrozyten, während es dagegen Menschen-, Pferd- und Meerschweinchenblutkörperchen nicht angreift oder nur geringfügig verändert. Charakteristisch für das α -Toxin ist die breite unscharf begrenzte Hämolysezone auf Hammelblutplatten, die sich in CO_2 -angereicherter Atmosphäre besonders gut

ausbildet (CHRISTIE u.a., 1946).

Die Reindarstellung des α -Toxins hat trotz häufig unternommener Versuche große Schwierigkeiten bereitet. Nach Untersuchungen von BERNHEIMER (1965) ist das α -Toxin ein Protein mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 44.000. Es wirkt antigen und ist durch Antitoxin neutralisierbar. Die Meinungen über eine Identität mit dem letalen und dermonekrotischen Toxin gehen weit auseinander. KIENITZ und RITZERFELD (1964) hielten nach ihren Beobachtungen eine Trennung für gerechtfertigt. BERNHEIMER (1965) sah alle 3 Toxine für identisch an und stellte eine letale Wirkung auf Mäuse und eine dermonekrotische Wirkung auf Kaninchenhaut fest. Außerdem soll das α -Toxin Spasmen und Paralyse der glatten und Skelettmuskulatur auslösen und eine Tonus- und Motilitätssteigerung am isolierten Kaninchendarm bewirken. (ANDERSON u.a.; KELSEY u. HOBBS, 1954; KIENITZ, 1962; BERNHEIMER, 1965). Untersuchungen an Gewebekulturen vermittelten ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. KIENITZ und SCHMELTER (1964) konnten keinen spezifischen Effekt des α -Toxins und Enterotoxins auf Affennierenzellkulturen feststellen. KORBECKI und JELJASZEWICS (1964) und BERNHEIMER (1965) berichten dagegen über Zerstörung und Schädigung verschiedener Zellkulturen und Beeinträchtigung des Stoffwechsels durch das α -Toxin. Wie weit dem α -Toxin pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung von Infektionen zukommt, ist noch umstritten. TAUBLER und Mitarbeiter (1963) sahen nach ihren Untersuchungen an der Maus das α -Hämolysin für die Entwicklung eitriger Läsionen verantwortlich an. Andere Autoren räumen ihm ebenfalls eine pathogenetische Rolle ein und betrachten es als notwendig für die Pathogenität der Staphylokokken (ELEK u. LEVY, 1950; MARKS, 1952; LACK u. WAILLING, 1954; JACKSON u.a., 1955; BROWN, 1960; OEHRING und FUNK, 1961). FOSTER (1963) stellte dagegen fest, daß auch Stämme mit fehlender oder geringer α -Toxinbildung akute Abszesse hervorrufen können und daß durch Neutralisation des α -Toxins keine Hemmung der Staphylokokkenvermehrung im Gewebe eintritt.

Das β -Toxin bewirkt auf Schafblutplatten eine breite scharf begrenzte Zone inkompletter Lysis, in der die Erythrozyten nur geringfügig verändert sind. Nach mehrstündigem Aufenthalt im Kühlschrank geht die angelöste Zone in eine totale Lysis über, ein als "hot-cold-lysis" bezeichnetes Phänomen (GLENNY u. STEVENS,

1935; BRYCE u. ROUNTREE, 1936; SMITH u. PRICE, 1938; CHRISTIE u. NORTH, 1941). Kaninchen-, Meerschweinchen- und Pferdeerythrozyten werden durch das β -Toxin nicht angegriffen, während die Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Menschen nicht restlos geklärt ist, da zum Teil geringe Veränderungen beobachtet wurden (SMITH u. PRICE, 1938; CHRISTIE u. NORTH, 1941; MARKS u. VAUGHAN, 1950). Intravenöse Injektion des β -Toxins ruft keine letale Reaktion auf Kaninchen und Mäuse hervor, intradermale Applikation bewirkt eine Schwellung der Kaninchenhaut bzw. ein Erythem der Schafhaut (BRYCE u. ROUNTREE, 1936; MARKS, 1952; GRÜN, 1961; WISEMAN, 1965). Nach anderen Angaben soll es eine letale Aktion für Kaninchen besitzen (SMITH u. BRYCE, 1938). Das β -Toxin konnte hauptsächlich bei Stämmen tierischen Ursprungs nachgewiesen werden und wird bei menschlichen Staphylokokken als ungewöhnlich angesehen (ELEK u. LEVY, 1950). Allein β -Toxin produzierende Stämme werden nicht als verantwortlich für Erkrankungen des Menschen betrachtet (CHRISTIE u. NORTH, 1941; MARKS, 1952). β -Toxin besitzt antigenen Charakter und ist durch Antitoxin neutralisierbar. Die Darstellung des β -Toxins ist erst zum Teil rein gelungen (SMITH u. PRICE, 1938; HAQUE u. BALDWIN, 1964; WISEMAN, 1965).

WILLIAMS und HARPER (1947) stellten fest, daß bei Zugabe von Antitoxin zum δ -Hämolysin nach der Neutralisation eine Resthämolyse zurückblieb, die sie dem δ -Toxin zurechneten. Sie gaben an, daß dieses Toxin nur in CO_2 -angereicherter Atmosphäre ausgebildet wird und daß es in seinem Wirkungsbereich die gleiche totale Lysis des partiell gelösten β -Toxins hervorruft, wie sie von CHRISTIE, ATKINS und MUNCH-PETERSEN (1944) für die Streptokokken der Gruppe B und auch schon für nicht hämolysierende Staphylokokken beschrieben wurde. (Von den Anfangsbuchstaben dieser Autoren ist der Name des CAMP-Testes abgeleitet worden.) Das δ -Toxin bildet auf Schafblutplatten nur eine schmale scharf begrenzte Lysiszone aus, besitzt aber eine hämolysierende Wirkung auf Menschen-, Affen-, Pferde-, Kaninchen- und Meerschweinchenerythrozyten. MARKS (1952) schreibt dem δ -Toxin die nicht spezifische Lysis der Staphylokokken zu. Die Hämolyse menschlicher Erythrozyten durch das δ -Toxin wird durch die Anwesenheit von α -Toxin nicht gehemmt und kann zur Diagnose ausgenutzt werden (MARKS u. VAUGHAN, 1950). Das δ -Toxin wirkt ebenfalls antigen, aber nur

eine geringere dermonekrotische Reaktion als das α -Toxin hervor und kann keinen letalen Effekt bei Tieren verursachen (MARKS u. VAUGHAN, 1950; MARKS, 1951). Da das δ -Toxin in Kombination mit dem α -Toxin bei fast allen menschenpathogenen Staphylokokken vorkommt und in stärkerem Maße von Stämmen aus eitrigen Läsionen gebildet werden soll und da es außerdem menschliche Erythrozyten löst, rechnet man ihm auch eine pathogenetische Bedeutung zu (MARKS u. VAUGHAN; ELEK u. LEVY, 1950; HINTON u. ORR, 1957; BROWN, 1960; OEHRING u. FUNK, 1961).

III Material und Methodik

Insgesamt wurden über 300 Stuhlproben bzw. Rektalabstriche von Säuglingen im Alter bis zu 12 Monaten untersucht, von denen 262 Fälle zur Auswertung gelangten. In den übrigen Fällen hatte sich zum Teil die Diagnose einer Dyspepsie klinisch nicht bestätigen lassen oder das Material war für eine Auswertung zu alt geworden. Von den 209 ausgewerteten Stuhlproben stammten 107 von dyspeptischen Säuglingen, 102 Stühle wurden von darmgesunden Säuglingen abgenommen. Gleichzeitig wurde von jedem Kind ein Nasenabstrich untersucht. Eine Reihe von 30 Vergleichsuntersuchungen gleichzeitig entnommener Stuhlproben, Rektal-, Nasen- und Hautabstriche wurde durchgeführt. Da die Proben der darmgesunden Kinder aus dem Krankenhausmilieu von anderseitig erkrankten Kindern stammten, gelangten noch je 53 Rektal- und Nasenabstriche von Säuglingen aus der Mütterberatung zur Untersuchung, um in dieser Gruppe die Beeinflussung durch andere Erkrankungen oder das Krankenhausmilieu ausschließen zu können. Das Material der darmgesunden Kinder konnte innerhalb von 6 Stunden nach Entnahme verarbeitet werden. Die Proben der darmerkrankten Kinder wurden in 4 verschiedenen Kinderkliniken Berlins gesammelt, im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von 6-24 Stunden, in wenigen Ausnahmefällen bis zu 48 Stunden zur Untersuchung angesetzt. Der Zeitraum der Untersuchungen erstreckte sich auf die Monate vom Mai bis Dezember 1965.

Von jeder Stuhlprobe wurde ein erbsgroßes ungefähr 1g entsprechendes Stück entnommen und in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Mit dieser Suspension wurde je eine Leifson-, Endo-, Na-Azid- und Blutplatte sowie ein Sabouraud-Schrägagarröhrchen beimpft. Für die Anzucht der Staphylokokken wurde gleichzeitig eine K-bichromat-Platte als Selektivnährboden verwendet, die in einem Lichttopf (Zeißlertopf, in dem durch Abbrennen einer Kerze ein CO₂-angereichertes Milieu geschaffen wird) bei 37°C für 24 Std. bebrütet wurde. FISCHÖDER und TWERDY gaben 1944/45 an, daß Staphylokokken im Gegensatz zu anderen Keimen gegenüber K-bichromat nicht empfindlich sind und daß dadurch eine Wachstumshemmung von anderen Keimen ermöglicht wird, die sonst durch Überwuchern das Wachstum von Staphylokok-

ken verhindern würden. Eine Unterscheidung von den in geringen Mengen gefundenen Enterokokken und manchmal in Kolonieform wachsenden Proteusbakterien ist leicht möglich. Es wurde eine Modifizierung des Nährbodens nach den Angaben von HUSSELS aus dem Landesmedizinaluntersuchungsamt Berlin verwendet. Zu 400 ml Spanagar wurden 3 ml einer 10%igen $K_2Cr_2O_7$ -Lösung und 0,4 g Traubenzucker gegeben und ferner bei einem pH von 7,2 25 ml Hammelblut zugesetzt, um dadurch gleichzeitig eine Beurteilung der Hämolyse der Staphylokokken ermöglichen zu können. Zur Anzucht der Enterokokken diente ein Na-azid-Nährboden, der ebenfalls nach Angaben des Landesmedizinaluntersuchungsamtes hergestellt wurde und in 400 ml Spanagar 6,4 ml 2%ige Na-azid-Lösung, 0,4 g Aesculin, 12 ml 1%ige Ferricitratlösung und 4 g NaCl bei einem pH von 7,2 enthielt. Enterokokken wachsen auf diesem Nährboden selektiv als kleine schwarze Kolonien, bedingt durch die Aesculinspaltung und nachfolgende Verbindung mit Eisen.

Die Ablesung erfolgte nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°C und erlaubte Aussagen über das Wachstum von Salmonellen, Shigellen, E. coli, Proteusbakterien, Enterokokken, Pyocyaneuskeimen und mit Hilfe des Sabouraud-Schräggars über Hefen. Angaben über die Quantität des Wachstums wurden durch die Einreihung in ein Kreuzschema ermöglicht. Dabei entsprach ein Kreuz dem Wachstum von weniger als 8 Kolonien, zwei Kreuze 8-20 Kolonien; 3 Kreuze wurden einem Wachstum von 20-50 Kolonien zugeteilt und 4 Kreuze bei über 50 Kolonien, also einem Bakterienrasen, gegeben. Für die Auswertung der Staphylokokken wurde ein einmaliges Wachstum von 1-2 Kolonien als negativ gewertet.

Außerdem wurde je ein erbsgroßes Stück der Stuhlproben in 10 ml 10%iger NaCl-Bouillon angereichert, um andere Keime durch den hohen NaCl-Gehalt zu hemmen und dadurch das Wachstum der Staphylokokken zu fördern. Nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°C wurden die Anreicherungen auf je eine Blut-, K-bichromat- und Mannitplatte ausgestrichen. Die abgenommenen Rektalabstriche wurden in entsprechender Weise verarbeitet.

Die Nasenabstriche wurden auf je eine Blut- und K-bichromatplatte ausgestrichen und nach Anreicherung in 10%iger NaCl-Bouillon nach 24 Std. nochmals auf je eine Blut-, K-bichromat- und Mannitplatte überimprt.

Alle auf Blut- bzw. K-bichromatplatte gewachsenen Staphylokokkenkolonien, die sich durch Hämolyse oder Pigmentierung voneinander unterschieden, wurden einer weiteren speziellen Untersuchung unterzogen, bei der Mannitfermentierung, Hyaluronidase- und Toxinbildung, Plasmakoagulierungs- bzw. -agglutinationsvermögen geprüft wurden. Bei der Beurteilung der Pigmentierung wurde nur eine Unterscheidung zwischen Staphylococcus aureus- und albus-Stämmen getroffen. Die Ablesung erfolgte nach 24 stündiger Bebrütung der Blutplatten bei 37°C und anschließendem Aufenthalt bei Zimmertemperatur. Zur Prüfung der Mannitfermentierung diente ein Nährboden, der in 400 ml Endogrundagar 18 g Mannit und 10 g NaCl bei einem pH von 7,5 enthielt und dem 5 ml Chinablau als Indikator zugesetzt wurden. Bei positivem Reaktionsausfall zeigte sich nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°C ein tiefblaues Wachstum der Staphylokokkenkolonien und eine Blaufärbung des Nährbodens in der Umgebung des Impfstriches, hervorgerufen durch den Indikatorumschlag bei Freisetzung von Säuren infolge der enzymatischen Dehydrierung des Mannits. Für den Hyaluronidasenachweis fand der von MURRAY und PEARCE 1949 entwickelte Dekapsulationstest Anwendung. Auf 0,1%ige Traubenzucker-Blutplatten wurde eine Aufschwemmung des schleimig wachsenden Streptokokkus equi (serologische Gruppe C) aufgetragen und nach Antrocknung die zu prüfenden Staphylokokkenkolonien durch gerade Impfstriche in sternförmiger Anordnung überimpft. Die Ablesung erfolgte nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°C. Liegt eine Hyaluronidasebildung der Staphylokokken vor, so ist eine deutliche Minderung des schleimigen Wachstums der Streptokokken in der Umgebung des Impfstriches der Staphylokokken zu beobachten, so daß die einzelnen Streptokokkenkolonien in diesem Gebiet sichtbar werden.

Der Toxinachweis der Staphylokokken wurde mit Hilfe der von HUSSELS 1964 angegebenen Methodik des CAMP-Testes durchgeführt. Es wurde ein 5%iger Erythrozyten-Spanagar verwendet, der sich durch Zusatz von 3 mal ausgewaschenem Hammelblut herstellen ließ. In senkrechter Richtung wird ein β -Toxin bildender Staphylokokkenstamm als Teststamm aufgetragen, waagrecht dazu in 2 mm Abstand vom ersten Impfstrich als Kontrollstämme je ein α -, β - und δ -Toxin bildender Staphylokokkenstamm. Die zu prüfenden Staphylokokkenkolonien wurden in der gleichen Anordnung überimpft und

die Platten anschließend 24 Stunden in CO_2 -angereicherter Atmosphäre bei 37°C bebrütet. Zu diesem Zweck wurden in einem gasdichten Brutschrank eine 20-30 % seines Rauminhaltes entsprechende Kondensatmenge unter Druckausgleich eingeleitet. Die Beurteilung erfolgte im Vergleich mit den aufgetragenen Kontrollstämmen. Um den Teststamm wird eine breite scharf abgegrenzte Aufhellungszone sichtbar, die dem β -Toxin zugeordnet wird und nach Aufenthalt im Kühlschrank in die charakteristische "hot-cold-lysis" übergeht. Anfangs sind die Erythrozyten in diesem Gebiet wenig verändert, so daß das Bild einer inkompletten Lysis entsteht. Da der Teststamm kein reiner β -Toxinbildner ist, bildet er noch innerhalb der Aufhellungszone in direkter Umgebung des Impfstreiches durch synergistische Wirkung mit dem δ -Toxin eine schmale Zone kompletter Lysis aus. Die gleiche synergistische Wirkung mit dem β -Toxin zeigen die zu prüfenden δ -Toxin produzierenden Staphylokokkenstämmen, indem sie innerhalb der β -Aufhellungszone des Teststammes eine spatenförmige scharf begrenzte Hämolyse um den Impfstrich ausbilden, die oftmals in die komplette Lysiszone des Teststammes einmündet. Die Stämme, die um den Impfstrich die breite unscharf begrenzte α -Hämolyse aufweisen, erfahren in dem Bezirk der β -Toxinwirkung eine spitz zulaufende Hemmung der Lysis, die der antagonistischen Wirkung der beiden Toxine zugeschrieben wird. β -Toxin produzierende Staphylokokkenstämmen rufen die gleichen Nährbodenveränderungen hervor, wie sie zunächst für den Teststamm beschrieben wurden. Die beiden Aufhellungszonen gehen dabei rechtwinklig ineinander über, ohne eine Unterbrechung zu erfahren. Traten mehrere Toxine gleichzeitig auf, so ergaben sich folgende Kombinationsbilder: Das Aussehen der $\beta\delta$ -Hämolyse wurde schon für den Teststamm beschrieben. Bei Vorliegen einer $\alpha\delta$ -Toxin Kombination bildet sich die typische α -Hämolyse aus, zu der sich nach den Angaben von HUSSELS im Wirkungsbereich des β -Toxins des Teststammes das Bild der oben beschriebenen spatenförmigen δ -Hämolyse hinzufügen soll. In der sonst vorliegenden Zuspitzungszone des α -Toxins soll sich dann das Bild der mehr parallel zulaufenden δ -Hämolyse ausbilden. Es handelt sich um eine additive Wirkung. Da eine genaue Differenzierung zwischen α - und δ -Toxinbildnern bei alleiniger Anwendung dieser Methode in vielen Fällen nicht möglich zu sein scheint, wurde auf diese Untersuchung verzichtet, um falsche Ergebnisse zu vermeiden. Es erfolgte in diesen Fällen nur die Angabe des immer überwiegenden α -Toxins. Eine Kombination des

α - und β -Toxine kann nur zutage treten, wenn das erstere Toxin überwiegt, da sonst durch die Hemmwirkung des β -Toxins die α -Toxinausbildung unterdrückt wird. Dieser Effekt kommt durch die besondere Exposition der Hammelerythrozyten für die Wirkung des β -Toxins der Staphylokokken zustande, die zu einer Inhibition der α -Lysinwirkung führt (ELEK u. LEVY, 1954). Sie kann aber durch eine spitz zulaufende Aufhellung des β -Hämolysehofes angedeutet sein. Meist ist aber dann gleichzeitig eine zentrale komplette Lysiszone vorhanden, so daß ein Vorliegen aller drei Toxine angenommen werden kann.

Für die Durchführung der Plasmaagglutination wurde nach dem von BIRCH-HIRSCHFELD 1934 angegebenen Verfahren ein Tropfen Kaninchen- bzw. Menschenplasma auf einen Objektträger aufgesetzt und eine geringe Menge der zu prüfenden Staphylokokkenkolonien mit einer Öse eingerieben. Die nach wenigen Sekunden auftretende grobe Flockung wird als positive Reaktion gewertet, während bei negativem Reaktionsausfall die milchige Trübung bestehenbleibt oder nach 2-5 Minuten eine feinkörnige Flockung auftritt. Das Plasma wurde durch Zusatz einer 3,8%igen Na-citrat-Lösung zum Blut im Verhältnis 1:5 und anschließendes Zentrifugieren gewonnen.

Die Koagulasereaktion wurde in 5 mm weiten Röhrchen durchgeführt, in denen man eine Öse Staphylokokkenmaterial in 0,3 ml Plasma einrührte. Die Ablesung erfolgte nach 1, 2, 4 und 24 stündiger Bebrütung bei 37°C. Anfangs wurden von sämtlichen zur Untersuchung gelangten Staphylokokkenkolonien Koagulase- und Agglutinationsreaktion gleichzeitig durchgeführt. Da sich bei 153 Paralleluntersuchungen keine Differenzen ergaben, wurde später generell die Agglutination als orientierende Untersuchung angewandt, während die Koagulasereaktion nur noch bei allen in der Agglutination positiven oder zweifelhaften bzw. durch Pigment, Hyaluronidase- oder Toxinbildung auf Pathogenität verdächtigen Staphylokokkenstämmen angesetzt wurde. Als positiv wurde auch ein nur teilweise ausgebildetes Koagulum angesehen, das in dem flüssig gebliebenen Plasma schwimmt.

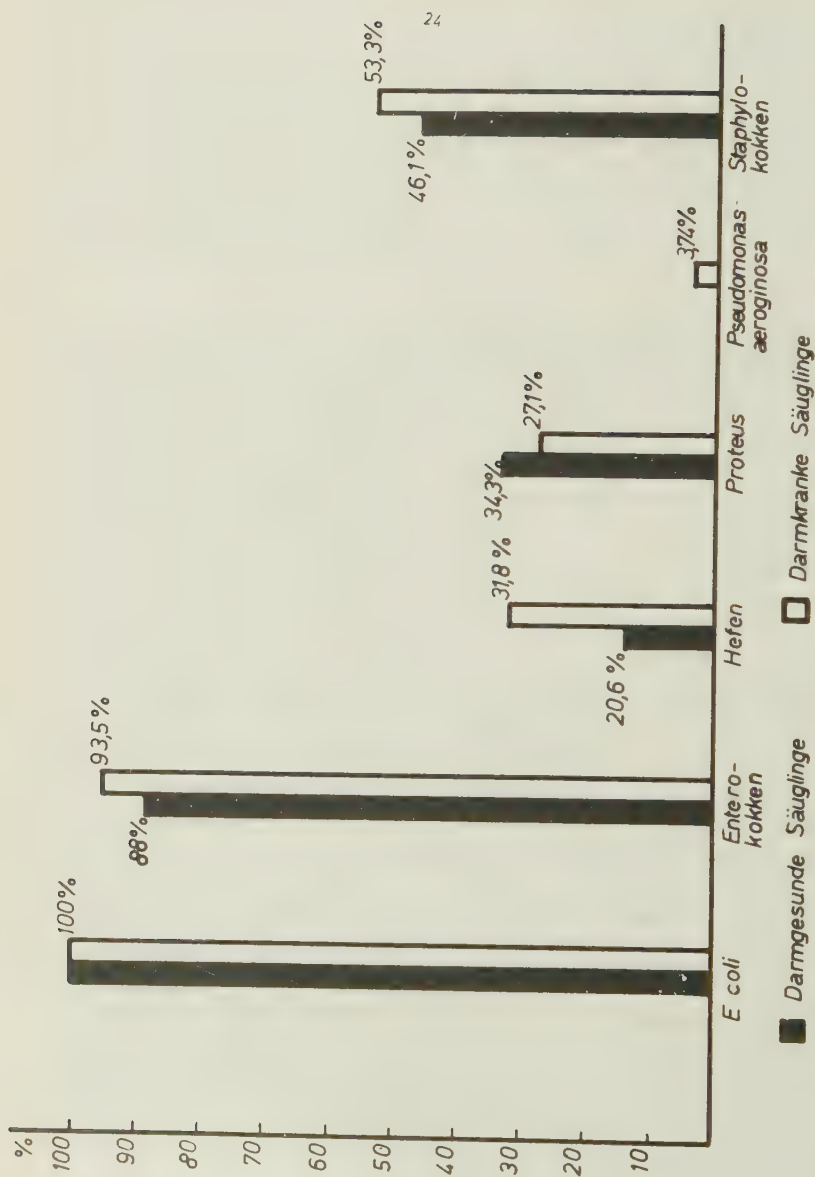
IV A Ergebnisse über den Nachweis von Staphylokokken im Untersuchungsmaterial

Die Ablesung des Keimwachstums auf den verschiedenen Nährböden vermittelte ein Bild der jeweiligen Zusammensetzung der Darmflora. *E. coli* konnte aus sämtlichen Stühlen der 102 darmgesunden Säuglinge isoliert werden, obwohl 18 Kinder weniger als 14 Tage alt waren und weitere 22 Kinder sich im Alter bis zu 1 Monat befanden. Ein Nachweis von Enterokokken fehlte in 12 Fällen, deren wurden aus insgesamt 21 Stühlen isoliert und Proteusokakterien 35 mal gefunden. (Abbildung 1).

In insgesamt 47 Stühlen der 102 darmgesunden Kinder (=46,1%) ließen sich pathogene Staphylokokken nachweisen, davon zeigten 17 ein geringes 1-2 kreuzen entsprechendes und 30 ein stärkeres Wachstum, das mit 3 oder 4 kreuzen bewertet wurde. Allerdings konnte in 36 Fällen kein Wachstum von Staphylokokken auf der primär angelegten Blutplatte beobachtet werden, sondern nur auf selektivnährböden oder nach Anreicherung. Ein einmaliges Wachstum von 1-2 Kolonien wurde insgesamt als negativ gewertet.

Da die Proben von erkrankten, wenn auch darmgesunden Säuglingen und Frühgeburten im Krankenhaus abgenommen wurden, war eine weitere Unterteilung in mit Antibiotika behandelte und unbehandelte Kinder erforderlich. Leider erhielten 32 der 102 Säuglinge (=31,4%) zur Zeit der Probeentnahme Antibiotika oder der letzte Behandlungstermin lag weniger als 8 Tage zurück. Eine länger zurückliegende Antibiotikatherapie wurde nicht berücksichtigt (siehe Kienitz, 1962). Von den 72 behandelten Kindern zeigten 10 (=13,9%) Staphylokokkennachweis im Stuhl, davon 4 mit stärkerem und 6 mit geringerem Wachstum. Bei den 70 nicht behandelten Säuglingen ergab sich dagegen in 37 Fällen (=52,9%) ein positiver Staphylokokkenbefund, dabei konnte 26 mal ein stärkeres Wachstum beobachtet werden.

Aus den gleichzeitig untersuchten Nasenabstrichen ließen sich von 70 darmgesunden Kindern (68,6%) pathogene Staphylokokken anzüchten. Davon entfielen 18 auf die 32 behandelten Säuglinge (=56,2% dieser Gruppe) und 52 auf die 70 nicht unter Therapie stehenden (=74,3% dieser Gruppe). In 49 Fällen lag praktisch eine Reinkultur von Staphylokokken vor.



24

Abb.1 Häufigkeit der einzelnen Bakterien im Stuhl

Insgesamt beherbergten 46 Kinder (=45,1%) pathogene Staphylokokken gleichzeitig in Nase und Stuhl (9=28,1% der behandelten und 37=52,9% der nicht behandelten). Bei 31 Säuglingen (=30,4%) war die Stuhl- und Nasenkultur für pathogene Staphylokokken negativ. Davon hatten 13 Antibiotika erhalten. In 24 Fällen ergab sich ein alleiniger Staphylokokkennachweis in der Nase und in einem Fall zeigte nur der Stuhlausstrich einen positiven Befund. Die Zusammenstellung der Ergebnisse ist im Zusammenhang mit den Befunden darmerkrankter Kinder in Tabelle 1 und Abbildung 2 und 3 enthalten.¹⁾

Die 30 Paralleluntersuchungen von Stuhl-, Rektal-, Nasen- und Hautabstrichen vermittelten folgende Ergebnisse: In 28 von 30 Fällen (bzw. bei alleiniger Betrachtung der untersuchten Stühle und Rektalabstriche sogar in 36 von 38 Fällen) stimmten die Staphylokokkenbefunde von Stuhl und Rektalabstrichen überein (in einem Fall war der Stuhl positiv und der Rektalabstrich negativ, einmal lag das umgekehrte Ergebnis vor). 20 von 30 Säuglingen zeigten in Haut- und Nasenabstrichen übereinstimmende Werte, die übrigen 10 wiesen nur positive Nasenbefunde auf. Bei 6 Kindern ließ sich von allen 4 Lokalisationspunkten Staphylococcus aureus nachweisen, von 11 Kindern waren dagegen alle Befunde negativ. Die übrigen Verteilungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Insgesamt erwiesen sich 12 Stuhlproben, 12 Rektal-, 19 Nasen- und 9 Hautabstriche als positiv.

Bei den vergleichsweise untersuchten Nasen- und Rektalabstrichen von 53 Säuglingen aus der Mütterberatung, die also zur Zeit weder Kontakt mit dem Klinikmilieu hatten, noch an einem Infekt litten, ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei 24 Kindern (=45,3%) ließen sich pathogene Staphylokokken im Rektalabstrich nachweisen, 31 (=58,5%) beherbergten Staphylokokken in der Nase. In 18 Fällen (=34%) erwiesen sich beide Untersuchungen als positiv, 16 Säuglinge (=30,2%) zeigten in beiden Proben ein negatives Resultat. 6 mal wurden Staphylokokken allein im Rektalabstrich und 13 mal allein in der Nase ermittelt. (Tabelle 1 und Abb.2) In sämtlichen Stühlen der 107 darmerkrankten Kinder ließen sich

¹⁾ In den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen bezieht sich die Bezeichnung "unbehandelt" bzw. "behandelt" lediglich auf die durchgeführte Antibiotikatherapie.

Tabelle 1

Zusammenstellung der Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase von darmgesunden und darmkranken Säuglingen

	Gesamtzahl	Stuhl insgesamt positiv	Nase insgesamt positiv	Stuhl u. Nase positiv	Stuhl allein positiv	Nase allein positiv	Stuhl u. Nase negativ
Darmgesunde Säuglinge	102	47 46,1%	70 68,6%	46 45,1%	1 0,98%	24 23,5%	31 30,4%
behandelt	32 31,4%	10 31,2%	18 56,3%	9 28,1%	1 3,1%	9 28,1%	13 40,6%
unbehandelt	70 68,5%	37 52,9%	52 74,3%	37 52,9%	-	15 21,4%	18 25,7%
Säuglings- beratung	53	24 45,3%	31 58,5%	18 34,0%	6 11,3%	13 24,5%	16 30,2%
Darmerkrankte Säuglinge	107	57 53,3%	75 70,1%	52 48,6%	5 4,7%	23 21,5%	27 25,2%
behandelt	22 20,5%	7 31,8%	11 50,0%	7 31,8%	-	4 18,2%	11 50,0%
unbehandelt	85 79,5%	50 58,8%	64 75,3%	45 52,9%	5 5,9%	19 22,4%	16 18,8%

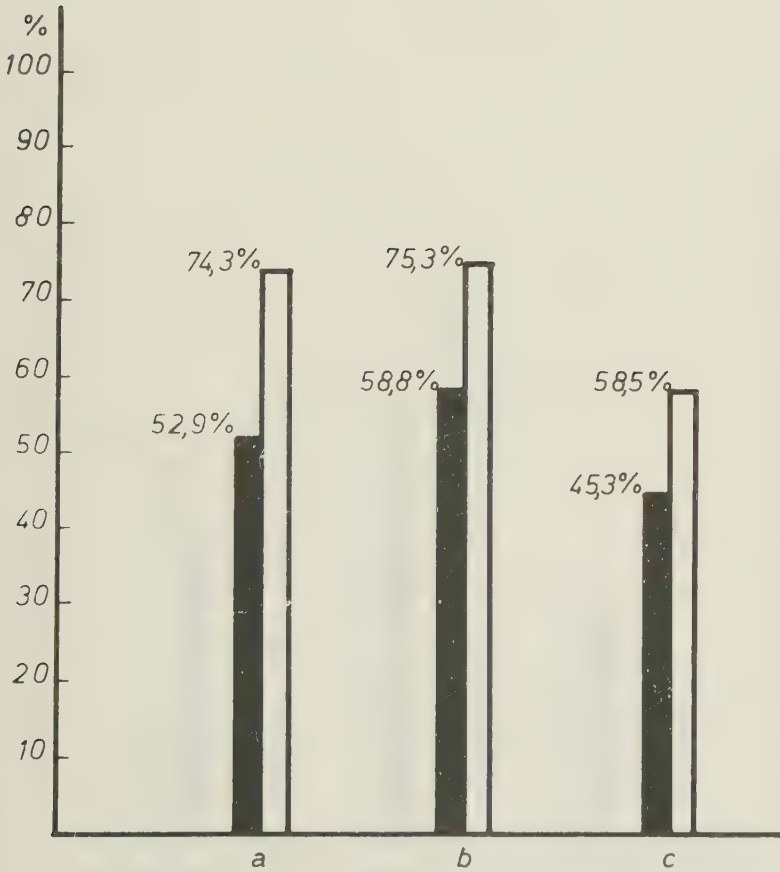


Abb. 2 Prozentuale Verteilung der Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase

a bei unbehandelten darmgesunden Säuglingen

b bei unbehandelten darmkranken Säuglingen

c bei Untersuchungen durch die Säuglingsberatung



Stuhl



Nase

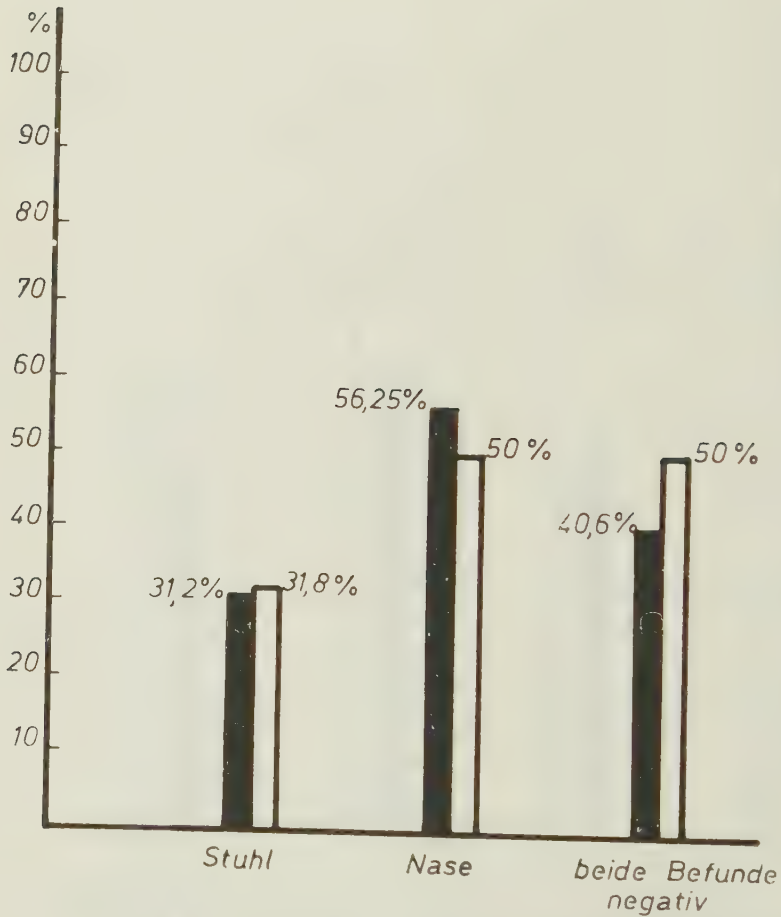


Abb. 3a Prozentuale Verteilung der Staphylokokkenbefunde bei behandelten Säuglingen

- Darmgesunde Säuglinge
- Darmkranke Säuglinge

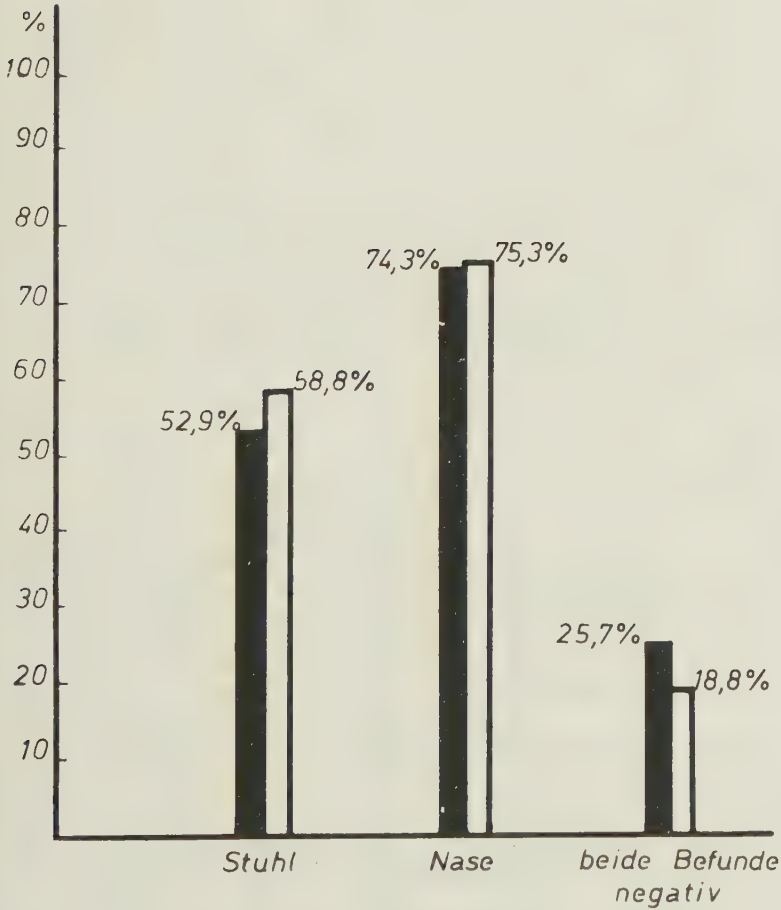


Abb. 3b Prozentuale Verteilung der Staphylokokkenbefunde bei unbehandelten Säuglingen

- Darmgesunde Säuglinge
- Darmkranke Säuglinge

Stuhl	Nase	Haut	Rektal- abstrich	Anzahl der Fälle
+	+	+	+	6
+	+	-	+	5
-	+	+	-	2
-	+	-	-	4
-	+	-	+	1
+	+	+	-	1
-	-	-	-	11

Tabelle 2

Aufgliederung der Staphylokokkenbefunde von 30 Paralleluntersuchungen von Stühlen, Nasen-, Haut- und Rektalabstrichen

Befund \ Stichprobenklassen	Stichprobenklassen		
	A	B	total
negativ	a	b	a+b
positiv	c	d	c+d
total	a+c	b+d	a+b+c+d

Tabelle 3

Schema der "2 mal 2 Felder"-Tafel für die Berechnung von χ^2

ebenfalls Keime der Coligruppe in verschiedener Menge nachweisen. Hefen waren aus 34 Stühlen anzüchtbar, 29 mal wurden Proteusbakterien gefunden. Nur 4 Stühle enthielten *Pyocyaneus*-Keime, während Enterokokken mit Ausnahme von 7 Fällen immer nachweisbar waren. Eine Zusammenstellung der Häufigkeit des Nachweises der einzelnen Keime bei darmgesunden und darmerkrankten Kindern ist in Abb. 1 wiedergegeben.

Eine weitere Differenzierung der *E. coli*-Keime zum Nachweis von Dyspepsie-Coli-Erregern konnte nicht vorgenommen werden. Es wurden die Resultate der routinemäßig in jedem Fall durchgeführten Stuhluntersuchungen auf Dyspepsie-Coli und ebenfalls auf Keime der TPE-Gruppe aus den Krankenblättern der Kliniken übernommen. Danach ergab sich, daß nur in 2 Fällen der 107 darmerkrankten Säuglinge Salmonellen ermittelt werden konnten, es lag ein Nachweis von *S. paratyphi* B bzw. von *S. typhi* murium (Breslau) vor. Bei beiden Patienten ließen sich Staphylokokken ohne Anreicherung in geringer Menge und nach Anreicherung in stärkerem Maße aus dem Stuhl züchten. Ein Dyspepsie-Coli-Befund war den Krankenhäusern in 14 Fällen bekannt. 5 Säuglinge dieser Gruppe beherbergten gleichzeitig pathogene Staphylokokken im Darm. Die Isolierung von Staphylokokken gelang aus insgesamt 57 Stuhlproben der darmerkrankten Säuglinge (=53,3%), von denen 19 einen geringen Befund aufwiesen (1-2 Kreuze entsprechend), während bei den übrigen 38 ein mittleres bis starkes Wachstum beobachtet werden konnte (3-4 Kreuze). Allerdings wurde in 30 Fällen der Nachweis nur auf Selektivnährboden oder nach Anreicherung erbracht.

Da die klinische Therapie oft unmittelbar nach der Aufnahme der Patienten einsetzte, ließ es sich nicht vermeiden, daß ein Teil der Säuglinge zur Zeit der Stuhlentnahme schon Antibiotika erhalten hatte. Trotzdem bestand in allen ausgewerteten Fällen noch das klinische Bild der Dyspepsie, wie aus den Krankenblättern ersichtlich war. Insgesamt hatten 22 der 107 erkrankten Säuglinge (=20,5%) schon eine Antibiotikatherapie erhalten, in 7 Fällen erst seit 1 Tag. Im Stuhl ließen sich bei 7 Kindern dieser Gruppe (=31,8%) Staphylokokken feststellen, davon zeigten 5 ein stärkeres und 2 ein geringeres Wachstum. Von den 85 unbehandelten darmkranken Säuglingen konnte in 50 Fällen (=58,8%) ein positiver Staphylokokkenbefund aus dem *faeces* erhoben wer-

den, davon 33 mal in stärkerem Ausmaß. In 2 Untersuchungen trat eine starke Überwucherung durch Proteusbakterien auf, so daß selbst auf Selektivnährboden und nach Anreicherung eine Isolierung von Staphylokokken nicht möglich war.

Die kulturen der Nasenabstriche dyspeptischer Säuglinge ergaben in 75 Fällen (=70,1%) einen nachweis pathogener Staphylokokken, 33 mal lag eine Reinkultur vor. Von den unter Antibiotikatherapie stehenden Kindern wiesen 11 (=50%) und von den 85 unbehandelten 64 (=75,3%) positive Untersuchungsbefunde auf. Bei 52 Säuglingen (=48,6%) konnten pathogene Staphylokokken gleichzeitig im Stuhl und Nasenabstrich ermittelt werden. Diese Zahl setzt sich aus 7 behandelten (=31,8% dieser Gruppe) und 45 unbehandelten Fällen (=52,9%) zusammen. Ein negatives Resultat in beiden Untersuchungen ergab sich bei 27 Kindern (=25,2%). Davon entfallen 11 auf die 22 behandelten (=50%), auf die 85 nicht behandelten Fälle dagegen nur 16 (=18,8%).

Die bei darmerkrankten Säuglingen ermittelten Untersuchungsergebnisse werden im Zusammenhang mit den anderen Resultaten in Tabelle 1 und Abbildung 2 und 3 wiedergegeben.

B Statistische Berechnungen der Ergebnisse über den Staphylokokkennachweis

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnisse wurden auf Vorliegen statistisch gesicherter Differenzen untersucht. Die angewandte Prüffunktion basiert auf der Annahme der Gaußschen Normalverteilungen der Grundgesamtheiten, aus der die Stichproben entnommen und miteinander verglichen werden. Für den auch hier erforderlichen Vergleich verschiedener Häufigkeitsverteilungen, die keine Mittelwertbildung zulassen, findet allgemein die χ^2 -Funktion Anwendung. Die Einordnung der Stichproben in die "2 mal 2 Felder"-Tafel, deren Prinzip in der hier verwandten Anordnung in Tabelle 3 dargestellt ist, ermöglicht ein einfaches Vorgehen für die Berechnung der χ^2 -Verteilung nach der folgenden Formel:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 (a + b + c + d)}{(a+b) \cdot (c+d) (a+c) (b+d)}$$

Für die rechnerisch ermittelten Werte von χ^2 kann man mit Hilfe statistischer Tabellen unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade die Wahrscheinlichkeitsgrenze P ablesen. Dadurch wird eine Aussage ermöglicht, ob die Wahrscheinlichkeit eines Zufalles in der Häufigkeitsverteilung der zu prüfenden Stichprobenklassen so klein ist, daß man sie ausschließen kann. Je größer der erhaltene Wert von χ^2 ist, umso kleiner ist die Wahrscheinlichkeit eines Zufalles. Bei den vorliegenden Berechnungen muß χ^2 bei einem Freiheitsgrad von 1 zwischen 3,841 und 6,635 liegen, damit für die Irrtumswahrscheinlichkeit Werte zwischen $P = 0,05$ bis $0,01$ erhalten werden. Eine Differenz kann dann als statistisch gesichert oder signifikant angesehen werden, wenn die Übereinstimmungswahrscheinlichkeit der Häufigkeitsverteilungen in den beiden Stichproben kleiner als 5% bzw. wenn die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Differenz größer als 95% ist (REICH, 1964).

Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht der bei den durchgeführten Signifikanzrechnungen ermittelten Ergebnisse. Danach besteht kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Häufigkeit des Vorkommens pathogener Staphylokokken im Stuhl von darmgesunden und darmkranken Säuglingen, sowohl insgesamt als auch

Tabelle 4

Darstellung der bei der Anwendung der χ^2 - Funktion
ermittelten Ergebnisse der statistischen Berechnungen über
die Verteilung der Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase
darmgesunder und darmkranker Säuglinge (Tabelle 1)

Stichprobenklassen A	B	Untersuchungsma- teriel	χ^2	P	Ergebnis
Darmgesund insgesamt	Darmkrank	Stuhl	1,07	>5%	nicht signifikant
Darmgesund nicht behandelt	Darmkrank	Stuhl	0,55	>5%	nicht signifikant
Darmgesund behandelt	Darmgesund nicht behandelt	Stuhl	4,1	<5;>1%	signifikant
Darmkrank behandelt	Darmkrank nicht behandelt	Stuhl	5,12	<5;>1%	signifikant
Darmgesund insgesamt	Darmkrank	Nase	0,5	>5%	nicht signifikant
Darmgesund nicht behandelt	Darmkrank	Nase	0,21	>5%	nicht signifikant
Darmgesund behandelt	Darmgesund nicht behandelt	Nase	3,31	>5%	nicht signifikant
Darmkrank behandelt	Darmkrank nicht behandelt	Nase	5,3	<5;>1%	signifikant
Darmgesund nicht behandelt	Säuglings- beratung	Stuhl	0,69	>5%	nicht signifikant
Darmgesund nicht behandelt	Säuglings- beratung	Nase	3,34	>5%	nicht signifikant
Darmkrank nicht behandelt	Säuglings- beratung	Stuhl	2,41	>5%	nicht signifikant
Darmkrank nicht behandelt	Säuglings- beratung	Nase	4,3	<5;>1%	signifikant

bei alleiniger Betrachtung der nicht behandelten Fälle. Das gleiche gilt auch für die Ergebnisse der Nasenabstriche. Vergleicht man dagegen die Stuhlbeurteilung darmgesunder sowie darmerkrankter mit Antibiotika behandelter und nicht behandelter Kinder, so ergibt sich in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied, was heißt also, daß sich bei den unter Therapie stehenden Kindern in beiden Gruppen seltener Staphylokokken im Darm nachweisen ließen. Ein entsprechendes Resultat erhält man beim Vergleich der untersuchten Nasenabstriche darmerkrankter behandelter und unbehandelter Säuglinge. Der Unterschied zwischen den Nasenabstrichen gesunder behandelter und nicht behandelter Kinder von $\chi^2 = 3,31$ kommt dem erforderlichen Wert nahe, reicht aber für eine statistisch gesicherte Differenz nicht aus. Eine Gegenüberstellung der bei darmgesunden sowie -kranken therapiefreien Kindern erzielten Ergebnisse mit den Befunden aus der Säuglingsberatung ergibt für die Stuhluntersuchungen keine signifikante Unterscheidung. Eine statistisch gesicherte Differenz besteht zwischen den Nasenabstrichresultaten dyspeptischer Patienten ohne Antibiotikatherapie und den Kindern aus der Beratungsstelle, während der entsprechende χ^2 -Wert von 3,43 bei den darmgesunden Säuglingen für eine Signifikanz nicht mehr ausreicht. Allerdings wurden von der Säuglingsberatung Rektalabstriche zum Vergleich mit den Stuhlproben herangezogen, aber nach den anfangs erwähnten Paralleluntersuchungen ist mit einem übereinstimmenden Ergebnis zu rechnen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Staphylokokkenbefunden in Stuhl und Nase darmgesunder und darmerkrankter Säuglinge besteht. Lediglich beim Vergleich der Nasenabstrichresultate darmkranker nicht mit Antibiotika behandelter Säuglinge und der Kinder aus der Säuglingsberatung ergab sich eine statistisch gesicherte Differenz. Eine signifikant erniedrigte Nachweisrate ist aber nach Antibiotikatherapie im Stuhl und zum Teil auch in der Nase sowohl bei darmgesunden als auch bei darmerkrankten Säuglingen festzustellen.

C Beziehungen zwischen den bakteriologischen Befunden und klinischen Erhebungen

Die Dyspepsie läßt sich nach den klinischen Angaben in verschiedene Schweregrade einteilen (SMITH, 1956; DEARING u. NEEDHAM, 1960). Dabei wurde das Auftreten von 1-3 weichen, zerfahrenen oder schleimigen Stühlen pro die einer milden Verlaufsform und von 4-6 dünnen, zerfahrenen oder schleimigen Stühlen einer mäßigen Dyspepsie zugerechnet. Als stark wurde eine Erkrankung bei Beobachtung von dünnflüssigen spritzenden Stühlen bezeichnet. Eine Berücksichtigung von auftretendem Erbrechen, Höhe der Temperatur und Toxikosegrad war bei dieser Klassifizierung nicht möglich, auch wenn in den meisten Fällen eine Übereinstimmung mit den klinischen Befunden festzustellen war.

Bei den vorliegenden 107 Krankheitsfällen ließen sich nach dieser Einteilung 57 (=53,3%) einer milden, 36 (=33,6%) einer mäßigen und 14 (=13,1%) der schweren Verlaufsform zuordnen. Vergleicht man die verschiedenen Grade der Dyspepsie mit dem jeweils angetroffenen Wachstum von Staphylokokken, so ergibt sich für die 57 milden Dyspepsieformen in 33 Fällen (=57,9%) ein negativer Befund, 10 mal (=17,5%) wurde ein geringer und 14 mal (=24,6%) ein mäßiger Staphylokokkennachweis vermerkt. Bei den 36 Säuglingen, die an einer Durchfallerkrankung mittleren Grades litten, wurde in 14 Untersuchungen (=38,9%) ein negatives Resultat ermittelt, in 5 Proben (=13,8%) ließ sich ein geringes und in 17 (=47,3%) ein stärkeres Wachstum pathogener Staphylokokken verzeichnen. Von den 14 schweren Dyspepsiefällen wiesen 7 Stuhlkulturen (=50%) einen stärkeren und 4 (=28,6%) einen geringeren Staphylokokkenbefund auf, 3 Materialien blieben negativ.

Die Ergebnisse wurden in Tabelle 5 zusammengestellt. Es ist ersichtlich, daß bei den symptomreicheren Krankheitsverläufen häufiger ein positives Ergebnis und zum Teil auch ein stärkeres Wachstum der Stuhluntersuchungen vorgefunden wurde, als bei den milden Dyspepsieformen. Das gleiche Bild ergibt sich aus Tabelle 6 für die nicht mit Antibiotika behandelten Fälle. Trotzdem kann daraus weder ein Beweis für das Vorliegen einer Staphylokokken-Dyspepsie abgeleitet werden noch läßt sich eine direkte Beziehung zwischen der Quantität des Wachstums und der

Tabelle 5

Aufgliederung von Staphylokokkenbefunden und Wachstumsstärke im Stuhl auf die verschiedenen Dyspepsiegrade

Dyspepsie	Gesamt- zahl	Stuhl negativ	Stuhl positiv	Wachstum		
				gering	mittel	stark
stark	14 13,1%	3 21,4%	11 78,6%	4 28,6%	5 35,7%	2 14,3%
mäßig	36 33,6%	14 38,9%	22 61,1%	5 13,8%	15 41,7%	2 5,5%
mild	57 53,3%	33 57,9%	24 42,1%	10 17,5%	14 24,6%	-

Tabelle 6

Darstellung der bei behandelten und unbehandelten Dyspepsieformen ermittelten Staphylokokkenbefunde im Stuhl

Dyspepsie	Gesamt- zahl	behandelte			unbehandelte		
		Zahl	+	-	Zahl	+	-
stark	14 13,1%	1 7,2%	-	1	13 93%	11	2
mäßig	36 33,6%	8 22,2%	5	3	28 77,8%	17	11
mild	57 53,3%	13 22,8%	2	11	44 77,2%	22	22

Stärke der Dyspepsie aufstellen.

Ein Vergleich der mengenmäßig im Stuhl von darmgesunden und -erkrankten Säuglingen nachgewiesenen Staphylokokken bringt, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, keinerlei Unterscheidungsmöglichkeiten.

Betrachtet man die altersmäßige Verteilung der hier untersuchten Dyspepsiefälle, so ergibt sich, daß 68 erkrankte Säuglinge (=63,5%) sich im Alter bis zu 3 Monaten befanden, davon waren 27 jünger als ein Monat (=25,2%) und 8 weniger als 15 Tage alt. Auf die Altersgruppe zwischen 4 und 6 Monaten entfielen 23, auf 7 bis 9 Monate 12 Fälle. Nur 4 Säuglinge wiesen ein Alter zwischen 10 und 12 Monaten auf. Aus der graphischen Darstellung in Abb. 4 ist der deutliche Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen im ersten Monat ersichtlich.

Die Verteilung der bei den Untersuchungen von Stühlen und Nasenabstrichen darmgesunder und darmerkrankter Säuglinge erzielten Resultate auf die einzelnen Altersabschnitte ist in Tabelle 8 dargestellt. Eine Aufgliederung dieser Befunde in mit Antibiotika behandelte und unbehandelte Fälle ist in Tabelle 9 enthalten. Es fällt auf, daß sich bei erkrankten Kindern in den ersten 3 Lebensmonaten häufiger Staphylokokken aus dem Stuhl und Nasenabstrich isolieren lassen, als bei den darmsymptomfreien. „Da das vorliegende Material keine gleichmäßige Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen aufweist, sondern sich hauptsächlich auf die ersten 3 Lebensmonate erstreckt, erscheinen weitere Rückschlüsse aus diesen Ergebnissen nicht möglich.

Eine Übersicht der bei darmgesunden und -kranken Säuglingen applizierten Antibiotika mit den in diesen Fällen ermittelten Untersuchungsbefunden wird in Tabelle 10 wiedergegeben. Danach kann vermutet werden, daß unter Einfluß der Mycine-Penicillin- und Tetracyclintherapie ein Rückgang der Häufigkeit des Staphylokokkenvorkommens im Darm zu verzeichnen ist.

Eine Aussage über den direkten Einfluß verschiedener Säuglingsnahrungen auf die Nachweisrate der Staphylokokken im Stuhl von Kindern ohne Durchfallerkrankungen kann schwerlich gemacht werden, da die einzelnen Gruppen bei einer genauen Aufgliederung der verwendeten Kostformen zu klein erscheinen. Tabelle 11 vermittelt ein Bild der hier vorgenommenen Einteilung und der jeweils erhaltenen Züchtungsergebnisse der angelegten Kulturen.

Tabelle 7

Stärke des Staphylokokkenwachstums
im Stuhl von darmgesunden und darm-
kranken Säuglingen

	Wachstum	
	gering	stärker
Darmgesunde Säuglinge	17 36%	30 64%
Darmkranke Säuglinge	19 33,4%	38 66,6%

Tabelle 8

Altersmäßige Aufgliederung der Staphylokokkenbefunde in Nase u.
Stuhl darmgesunder und darmkranker Säuglinge

Alter in Monaten	Darmgesunde Säuglinge			Darmkranke Säuglinge		
	Gesamt- zahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Gesamt- zahl	Stuhl positiv	Nase positiv
0 - 1	40 39,2%	16 40%	23 57,5%	27 25,2%	19 70,4%	23 85%
2 - 3	38 37,2%	17 44,7%	28 73,7%	41 38,3%	27 66%	33 80,5%
4 - 6	14 13,7%	10 71,5%	11 78,5%	23 21,5%	8 35%	14 61%
7 - 9	5 4,9%	4 80%	5 100%	12 11,2%	3 25%	3 25%
10 - 12	5 4,9%	-	3 60%	4 3,7%	-	2 50%

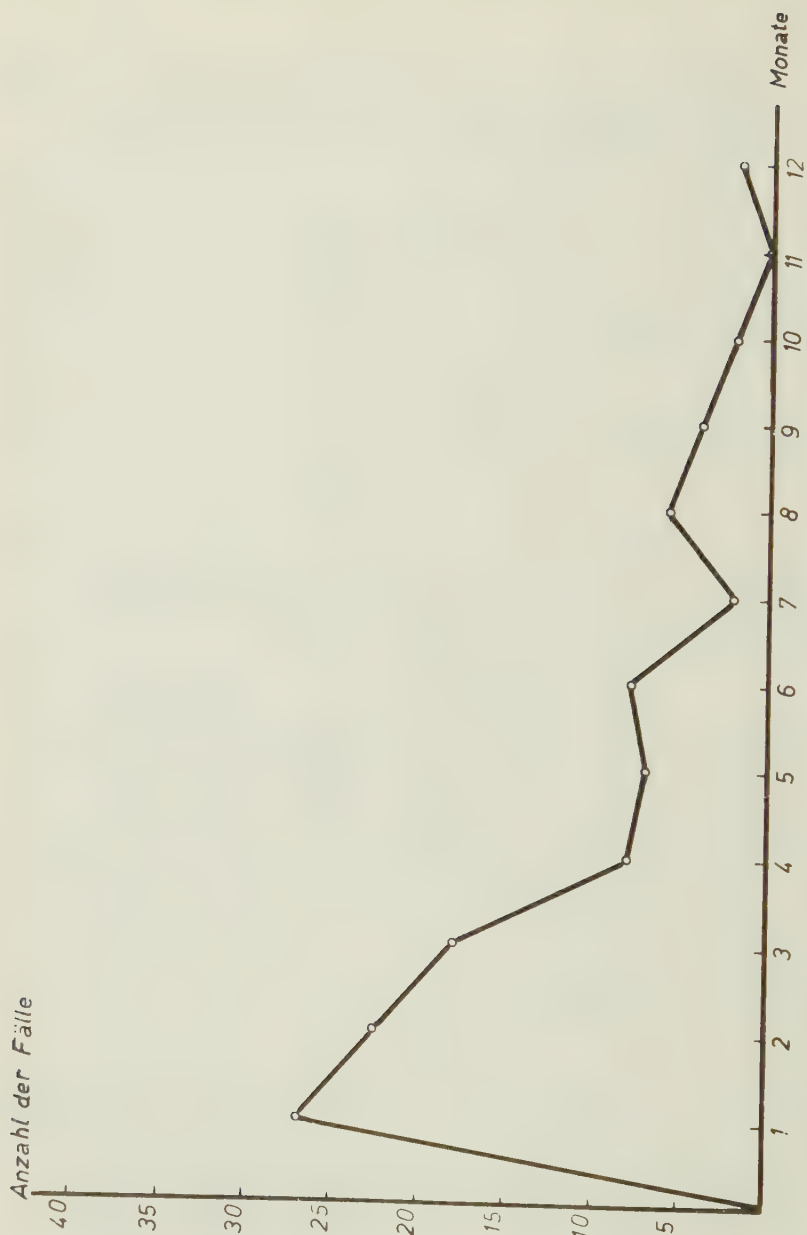


Abb. 4 Altersverteilung der Dyspepsieerkrankungen

Tabelle 9

Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase darmgesunder und darmkranker behandelter und unbehandelter Säuglinge in den verschiedenen Altersgruppen

Alter in Monaten	Darmgesunde Säuglinge						Darmkranke Säuglinge					
	behandelte			unbehandelte			behandelte			unbehandelte		
	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv
0 - 1	17	4	8	23	12	15	6	3	4	21	16	19
2 - 3	9	3	6	27	14	22	4	2	3	37	25	30
4 - 6	2	2	1	12	8	10	7	2	4	16	6	15
7 - 9	1	1	1	4	3	4	3	-	-	9	3	3
10-12	3	-	2	2	-	1	1	-	-	3	-	2

Tabelle 10

Vorkommen von Staphylokokken in Stuhl und Nase darmgesunder und darmkranker Säuglinge nach Therapie mit verschiedenen Antibiotika

Antibiotika	Darmgesunde Säuglinge				Darmkranke Säuglinge			
	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Stuhl u. Nase negativ	Anzahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Stuhl u. Nase negativ
Penicillin	11	2	6	5	4	-	1	3
Tetracyclin	22	9	13	9	10	4	6	4
Chloramphenicol	4	2	2	1	5	2	2	3
Neomycin (Myacyne)	7	2	4	3	3	1	2	1
Erythromycin	2	1	1	1	9	4	4	5
2 verschiedene Antibiotika	11	5	7	4	3	1	2	1
3 verschiedene Antibiotika	3	-	-	3	-	-	-	-
4 verschiedene Antibiotika	2	2	2	-	-	-	-	-

Tabelle 11

Abhängigkeit der Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase
von den verschiedenen Ernährungsformen

Ernährungsform	Gesamt- zahl	Stuhl positiv	Nase positiv	Stuhl u. Nase negativ
Frauen- u. Muttermilch	12	3	7	5
Stutenmilch	10	2	5	5
Pelargon bzw. Frauenmilch u. Pelargon	12	7	8	4
Eledon bzw. Frauenmilch u. Eledon	27	16	21	6
Pumil	7	3	5	2
Frauenmilch u. Pumil bzw. Buttermilch	9	4	5	4
Vollmilch, Obst, Gemüse	16	9	13	3
verschiedene Ernährungs- formen	9	3	7	2

es liegt nahe anzunehmen, daß unter Einfluß von Frauen- und Stutenmilchernährung seltener pathogene Staphylokokken im Darm nachweisbar sind.

D Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierung der Staphylokokken

Insgesamt wurden 1099 Staphylokokkenkolonien aus dem Untersuchungsmaterial einer weiteren Prüfung auf Ausbildung von Pigment, Mannitfermentierung, Hyaluronidase- und Toxinbildung, sowie Fähigkeit der Plasmakoagulierung bzw. -agglutination unterzogen. Davon erwiesen sich 752 als koagulasepositive Staphylokokken, während die übrigen 347 als apathogen angesehen wurden. Eine Zusammenstellung der ermittelten Ergebnisse ist in Tabelle 12 wiedergegeben.

Bei der Beurteilung der Pigmentierung wurde bei 68 Kolonien der 752 untersuchten pathogenen Staphylokokken (=9,0%) ein grau-weißer Farbton beobachtet, alle anderen koagulasepositiven Stämme wiesen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte goldene Anfärbung auf. Nur 4 apathogene Staphylokokkentypen (=1,15%) hatten eine goldgelbe Pigmentierung ausgebildet.

Die Prüfung der Mannitfermentierung erbrachte bei sämtlichen pathogenen Staphylokokken positive Resultate, aber auch 106 von 347 apathogenen Keimen (=30,5%) bewirkten den gleichen Farbumschlag.

Eine Hyaluronidaseproduktion konnte mit Ausnahme von 8 Fällen (=1%) bei allen koagulasepositiven Staphylokokken nachgewiesen werden, während sie bei apathogenen niemals angetroffen wurde. Fast völlig übereinstimmende Ergebnisse ergaben sich auch für Plasmaagglutination und Koagulasereaktion. Nur 4 von 752 untersuchten Kolonien ließen eine Flockung im Objektträgertest vermissen (=0,53%), obwohl eine Plasmakoagulierung im Röhrchente eintrat. Eine umgekehrte Beobachtung konnte nicht gemacht werden, wenn auch häufig nur ein kleines Koagulum ausgebildet wurde.

Bei der Beurteilung der Toxinproduktion im CAMP-Test wiesen sämtliche geprüften apathogenen Staphylokokken eine δ -Toxinbildung verschiedenen Ausmaßes auf. Andere Toxine kamen bei dieser Gruppe nicht zur Darstellung (Tabelle 12). Folgende Toxinverteilungen ließen sich bei pathogenen Staphylokokken feststellen: 68,5% aller koagulasepositiven Staphylokokken (515 von 752 untersuchten Kolonien) waren α -Toxinbildner, bei 27% (203 Resultate) ließ sich ein β -Toxin nachweisen. Wie bei der Methodik

Tabelle 12 Aufgliederung der bei den Pathogenitätstesten ermittelten Resultate

Zahl	Pigment	Mannit	Hyaloroni- dase	Toxin	Plasmaag- glutination	Koagulase
241	albus	-	-	δ	-	-
102	albus	+	-	δ	-	-
4	aureus	+	-	δ	-	-
443	aureus	+	+	α	+	+
45	albus	+	+	α	+	+
22	aureus	+	+	β	+	+
28	aureus	+	+	δ	+	+
23	aureus	+	+	-	+	+
143	aureus	+	+	$\beta\delta$	+	+
17	albus	+	+	$\beta\delta$	+	+
1	aureus	+	+	$\beta\delta$	+	+
1	aureus	+	+	$\beta\delta$	-	+
2	aureus	+	+	β	-	+
6	albus	+	-	-	-	+
2	aureus	+	-	α	+	+
19	aureus	+	+	$\alpha\beta\delta$	+	+

erwähnt wurde, ist eine Differenzierung zwischen α - und $\alpha\beta$ -Toxin nicht vorgenommen worden, da ein β -Toxin bei einem stark ausgebildeten α -Toxin nicht sichtbar werden kann. Es wurde nur das überwiegende α -Toxin angegeben, obwohl in 40-82% eine Beimischung des β -Lysins zu erwarten ist (ELEK u. LEVY, 1950; BROWN, 1960; OEHRING u. FUNK, 1961; HAQUE u. BALDWIN, 1964). 66% (=496 von 752 Kolonien) erwiesen sich als α - bzw. $\alpha\beta$ -Toxinbildner. Eine reine β -Toxinproduktion wurde in 23 Untersuchungen (=3,1%) beobachtet. 3,7% der koagulasepositiven Staphylokokken (=28 Prüfungen) zeigten eine alleinige β -Toxinbildung. Relativ häufig ließ sich mit 21,4% (=161 Resultate) eine $\beta\beta$ -Toxinkombination ablesen. In 25 Fällen (=3,3%) war trotz Vorliegen einer positiven Koagulase- und Hyaluronidasereaktion sowie Ausbildung eines goldgelben Pigmentes kein Toxinnachweis möglich. Eine $\alpha\beta\beta$ -Toxinkombination wurde bei 19 Erstablesungen des CAMP-Testes (=2,5%) diagnostiziert. Es muß aber vermerkt werden, daß dieses Ergebnis nicht in allen Fällen reproduzierbar war. Wenn eine Trennung der Toxine nach nochmaliger Isolierung nicht gelang, so zeigte eine Wiederholung des CAMP-Testes häufig das Überwiegen der α - oder $\beta\beta$ -Toxinproduktion.

In Tabelle 13 sind Angaben über die in den verschiedenen Untersuchungsmaterialien vorgefundenen Toxine enthalten. Danach ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in der prozentualen Toxinverteilung von Stuhl und Nasenabstrichen darmgesunder und darmerkrankter Säuglinge, (auch wenn die $\beta\beta$ -Toxinkombination bei dyspeptischen Patienten etwas häufiger anzutreffen war.) Eine prozentuale Aufgliederung der nachgewiesenen Toxine ist in Tabelle 14 im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren zusammengestellt.

Tabelle 13
Toxinnachweis bei koagulasepositiven Staphylokokken aus Stuhl
und Nase darmgesunder und darmkranker Säuglinge

	Zahl	α	β	β	γ	kein Toxin	mehrere Toxine	Stuhl u. Nase versch. Toxine
Darmgesunde Säuglinge								
Stuhl positiv	47	34 68%	9 18%	3 6%	2 4%	2 4%	3	10
Nase positiv	70	48 68,6%	17 23,3%	3 4,1%	3 4,1%	2 2,7%	3	
Darmkranke Säuglinge								
Stuhl positiv	57	43 65,2%	18 27,3%	2 3,0%	-	3 4,5%	9	2
Nase positiv	75	60 63,2%	26 27,4%	1 1%	4 4,2%	4 4,2%	20	

Tabelle 14

Angaben verschiedener Autoren über den Toxinnachweis
bei koagulasepositiven Staphylokokken

	Elek u. Levy (1950)	Brown (1960)	Oehring u. Funk (1961)	Haque u. Baldwin (1964)	Eigene Befunde
Gesamt- zahl	200	400	185	825	752
α	3%	20%	4,32%	31,6%	¹⁾ %
β	-	-	0,54%	12,2%	3,1%
δ	4%	0,3%	3,24%	-	3,7%
$\alpha\beta$	-	0,5%	-	3,2%	-
$\alpha\delta$	82%	66,5%	72,43%	39,7%	¹⁾ %
$\alpha\beta\delta$	11%	12,7%	11,35%	-	2,5%
$\beta\delta$	-	-	4,32%	5,7%	21,4%
kein Toxin	-	-	3,78%	7,6%	3,3%
$\alpha+\alpha\delta$	85%	86,5%	76,75%	71,3%	66%
α total	96%	99,7%	88,1%	74,5%	68,5%
β total	11%	13,2%	16,21%	21,1%	27%

¹⁾ siehe $\alpha + \alpha\delta$

V A Diskussion der Ergebnisse über den Staphylokokkennachweis
im Untersuchungsmaterial unter Berücksichtigung der
klinischen Erhebungen

Die hier durchgeführten Untersuchungen haben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Staphylokokkenbefunden im Stuhl der darmerkrankten Säuglinge und der darmgesunden Kontrollen ergeben, obwohl prozentual eine gering erhöhte Nachweisquote bei den Dyspepsiefällen zu verzeichnen war. Um einen übersichtlichen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren zu ermöglichen, wurden ihre schon anfangs erwähnten Resultate in Tabelle 15 und 16 zusammengefaßt. Es ist ersichtlich, daß die hier vorliegenden Befunde keine wesentlichen Abweichungen von den früher erzielten Angaben zeigen. Das gilt vor allem für die kontrollfälle, während die bei den Darmerkrankungen ermittelten Prozentzahlen etwas höher als die durchschnittlich angegebenen Werte anderer Untersucher liegen.

Aus einem Vergleich dieser Befunde mit den bedeutend niedrigeren keimträgerraten Erwachsener im Stuhl von 8-31% geht hervor, daß Kinder eine ausgesprochene Anfälligkeit gegenüber Staphylokokken besitzen. Diese geringe Immunität kann gerade bei Neugeborenen beobachtet werden, obwohl mütterliches Antitoxin im Nabelschnurblut nachgewiesen wurde (LINDEMANN, 1958). Da eine Isolierung pathogener Staphylokokken fast ebenso häufig aus dem Stuhl klinisch völlig gesunder Säuglinge gelingt, muß ein geringer Befund, besonders wenn er nur auf Grund des Wachstums auf Selektivnährböden erhoben wird, als völlig bedeutungslos angesehen werden. Dabei wäre die Frage zu klären, ob diese Staphylokokken nur als passagere Bestandteile der Darmflora anzusehen sind, da bei wiederholten Untersuchungen praktisch bei jedem Säugling ein Nachweis beobachtet werden kann, oder ob sie mehr als echte, wenn auch nicht obligate Enterobakteriaceae betrachtet werden müssen (KLEINITZ, 1962; MARGRET, 1961).

Man nimmt an, daß der Nasen-Rachen-Raum des Säuglings die wichtigste Eintrittspforte der Darmstaphylokokken darstellt, von der sie durch Verschlucken in den Magen-Darmtrakt gelangen (LIEB u. CHAPMAN, 1938; BUTTLAUX u. PIERRET, 1949; LAURELL u. WALLHARK, 1953; WATTELZ u. LINZ, 1954). Die im Verhältnis zum

Tabelle 15

Staphylokokkenbefunde im Stuhl darmgesunder Säuglinge

Autor	Ergebnis
Duncan u. Walker (1942)	74,4%
Draper u. Brown (1946)	4,4%
Martyn (1949)	46 %
Buttiaux u. Pierret (1949) 2-6 Mon. 6-12 "	100 % 46,8%
Mc Farlan (1949)	50 %
Prissick (1953)	45,8%
Laurell u. Wallmark (1953)	40 %
Wattiez u. Linz (1954)	61 %
Hoffmann u. Sauerbrei (1956) (Frühgeb.)	28,2%
Crichton (1956) (Neugeborene)	23,3%
Moustardier u. Mitarb. (1956)	94 %
Kienitz (1959)	47,5%
Szepski u. Mitarb. (1960)	26,7%
Margret (1961)	67,5%
Eigene Befunde (insgesamt)	46,1%
" " (unbehandelte Fälle)	52,9%

Tabelle 16

Staphylokokkenbefunde im Stuhl darmerkrankter Säuglinge

Autor	Ergebnis
Draper u. Brown (1946)	26,5%
Martyn (1949)	44,5%
Taylor u. Mitarb. (1949)	30,8%
Laurell u. Wallmark (1953)	32,8%
Wolfish (1953)	28,2%
Wattiez u. Linz (1954)	86 %
Souchon u. Mitarb. (1955)	8 %
Armstrong (1958)	10,3%
Kienitz (1959)	50 %
Szepski u. Mitarb. (1960)	50,7%
Oehring (1963) (z. T. Erwachsene)	14,4%
Didier u. Vialette (1965)	51,8%
Eigene Befunde (insgesamt)	53,3%
" " (unbehandelte Fälle)	58,8%

Erwachsenen größere Nasenkeimträgerrate sowie die um etwa ein Drittel niedrigere Gesamtsäure und die daraus resultierende verminderte baktericide Wirkung des Magensaftes des Säuglings könnten einen fördernden Einfluß ausüben. WATTIEZ und LINZ (1954) bestätigten diese Vermutung, da sie bei 24 Kindern, die Staphylokokken im oberen Respirationstrakt beherbergten, in 10 Fällen den gleichen Keim im Duodenalsaft und auch in 8 Stühlen der letzteren Gruppe nachweisen konnten. Andererseits werden häufig Speiseröhre, Magen und Dünndarm des Säuglings als steril angesehen.

Auf die Verbindung positiver Staphylokokkenbefunde in Nasenabstrichen und Stühlen sowohl bei gesunden Säuglingen als auch bei Dyspepsieerkrankungen haben verschiedene Autoren hingewiesen (BLOCH, 1941; DUNCAN u. WALKER, 1942). FELSEN und WOLARSKY (1942) fanden bei Vorliegen eines Staphylokokkennachweises im Stuhl gleichzeitig immer eine Reinkultur von Staphylokokken in der Nase. Die von MARTYN (1949) ermittelten Resultate wurden im Vergleich mit den hier erzielten Ergebnissen in Tabelle 17 zusammengestellt. Das Vorkommen gleicher Phagentypen in Stuhl und Nase wurde von LAURELL und WALLMARK (1953), MATTHIAS und Mitarbeitern (1957) und PENMAN und PULLAN (1958) festgestellt; DUNCAN und WALKER (1942) wiesen an beiden Orten sich entsprechende Serogruppen nach und MARTYN (1949) fand eine Übereinstimmung der Resistenzbestimmungen. Die Bedeutung der Besiedlung des oberen Respirationstraktes für die Staphylokokkenbefunde im Darm kann also keineswegs geleugnet werden.

Die Angaben über die Häufigkeit des Staphylokokkennachweises in der Nase von Säuglingen weisen starke Differenzen auf, da Werte zwischen 20 und 100% ermittelt wurden. Die höchsten Keimträgerraten von 61,7%-100% konnten bei Neugeborenen festgestellt werden (ROUNTREE u. BARBOUR, 1950; COOK u.a., 1954; BARBER u. BURSTON, 1955; WEINGÄRTNER, 1956; KNÖRR; MEYER, 1957). Verschiedentlich wurde über eine beträchtliche Abnahme der Staphylokokkennachweisquote innerhalb des ersten Lebenshalbjahres berichtet (CUNCLIFFE, 1949; LUDLAM, 1953; HURST, 1957; WILLIAMS; BOX u.a., 1961). Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, kann diese Beobachtung für die hier untersuchten Dyspepsiefälle bestätigt werden, während bei den darmgesunden Säuglingen sogar eine Zunahme der Nasenkeimträgerrate zu verzeichnen war. Insgesamt be-

Tabelle 17

Vergleich der Staphylokokkenbefunde in Stuhl und Nase von Martyn (1949) mit den eigenen Ergebnissen

	Nase ins- gesamt	Stuhl ins- gesamt	Nase und Stuhl	Nase allein	Stuhl allein
Martyn (1949) (Neugeborene)	62%	50%	36%	26%	14%
Eigene Befunde darmgesunde Säuglinge insgesamt	69%	46%	45%	24%	1%
Eigene Befunde darmgesunde unbehandelte Säuglinge	74%	53%	53%	21%	-

trachtet konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Staphylokokkenbefunden in der Nase darmgesunder und darmkranker Säuglinge vermerkt werden. Mit wenigen Ausnahmen waren in beiden Gruppen nur Staphylokokken im Stuhl nachweisbar, wenn gleichzeitig die Nasenabstriche positive Resultate zeigten.

Ein wichtiges Keimreservoir soll für den gestillten Säugling die Muttermilch darstellen, in der Staphylokokkenbefunde von 82-97% ermittelt wurden (PULVERER, 1965). Dabei ist nicht geklärt, ob nicht die primäre Infektion der Milchgänge erst durch die Keime des Nasen-Rachenraumes des Säuglings verursacht wird (DUNCAN und WALKER, 1942; BUTTIAUX und PIERRET, 1949). Bei Verwendung abgekochter Muttermilch und künstlicher Ernährung zeigten sich bedeutend geringere Nachweisquoten von Staphylokokken im Säuglingsstuhl, so daß dann dieser Infektionsweg nicht angenommen werden kann (BUTTIAUX und PIERRET, 1949; HOFFMANN und SAUERBREI, 1956). Wahrscheinlich wurden auch bei den hier betrachteten Fällen keine Säuglinge in der Klinik noch direkt gestillt, sondern erhielten aufgearbeitete Mutter- bzw. Frauenmilch, wodurch der gerade bei dieser Ernährung seltene Keimbefund im Stuhl zu erklären ist.

Untersuchungen von HAENEL und Mitarbeitern (1957, 1958, 1959) und KIENITZ (1962) ergaben, daß verschiedene Ernährungsformen einen relativ geringen Einfluß auf die Zusammensetzung der Darmflora des Säuglings ausüben und daß nach Umstellung auf Kuhmilchernährung keine signifikante Zunahme der Staphylokokkenbefunde im Stuhl erfolgte. Die Befunde von KIENITZ (1962), daß unter Eledonernährung seltener Staphylokokken im Darm nachweisbar sind als unter Pelargonernährung, konnte nicht bestätigt werden (Tabelle 11), obwohl die geringe Zahl der Beobachtungen eine gesicherte Aussage nicht zuläßt. Übereinstimmend mit OCKLITZ und SCHMIDT (1959, 1960) wurde festgestellt, daß im Verhältnis zu den anderen Kostformen unter Einfluß von Frauen- und Muttermilchernährung am seltensten Staphylokokken im Stuhl ermittelt werden können. Auch die in einer Klinik verwendete Stutenmilch scheint eine niedrige Keimträgerate im Stuhl zu bewirken.

Allgemein wird die Dyspepsie als typische Erkrankung des Säuglingsalters angesehen, die, wie auch aus Abbildung 4 ersichtlich ist, einen deutlichen Häufigkeitsgipfel in den ersten Le-

bensmonaten aufweist (SMELLIE u. EDIN, 1939; DRAPER u. BROWN, 1946). Aber auch eine Reduktion der Staphylokokkenbefunde im Stuhl ist mit zunehmendem Alter zu bemerken. DIDIER und VIALETTE (1965) fanden bei Diarrhoefällen im Alter bis zu 5 Monaten in 50%, bei 5-11 Monate alten Säuglingen dagegen nur in 27% pathogene Staphylokokken. Eine entsprechende Abnahme der Häufigkeit des Staphylokokkennachweises von 70% im ersten Lebensmonat auf 25% im 7.-9. Monat konnte auch bei den hier untersuchten Dyspepsiefällen vermerkt werden (Tabelle 8).

Bei darmgesunden Säuglingen stellten BUTTIAUX und PIERRET (1949) ebenfalls einen Rückgang der Staphylokokkenkeimträger rate im Stuhl von 100% im 2.-6. Monat auf 46,8% im 6.-12. Monat fest. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam KLEINITZ (1962), der über einen Anstieg der Staphylokokkenbefunde bis zum Ende des 6. Lebensmonates auf 71,9% und anschließendes Absinken auf durchschnittlich 55,3% im Zeitraum bis zu 2 ¹/₂ Jahren berichtete. Diese Beobachtungen lassen sich nach der vorliegenden Arbeit für das erste Lebenshalbjahr vollständig bestätigen, während bei den höheren Altersgruppen auf Grund des zu geringen Zahlenmaterials keine Aussage möglich ist (Tabelle 8). Danach ist also bei den darmgesunden Säuglingen eine Zunahme der Stuhlbefunde bis zum 6. Monat erkennbar, bei den Dyspepsiefällen muß dagegen eine gleichmäßige Abnahme der hohen Nachweisrate des 1. Lebensmonates vermutet werden.

Die Diarrhoe läßt sich nach den verschiedenen Ursachen in 3 Gruppen einteilen: 1. Enterale Infektion

(Salmonellen; Shigellen)

2. Parenterale Infektion

(z.B. Otitis, Infektion der Atemwege)

3. Infektdiarrhoe

(fakultativ pathogene Keime, unbekannte Erreger, Viren)

Salmonellen und Shigellen können nur in 1-4% der Fälle als Erreger angesehen werden (SMELLIE u. EDIN, 1939; WOLFISH, 1953). Das entspricht auch den im vorliegenden Krankengut gemachten Beobachtungen, nach denen nur 2 Salmonelleninfektionen (=1,9%) festgestellt wurden. Parenterale Infektionen sollen in 40%, bzw. nach anderen Angaben in 8-53%, die Ursache einer Dyspepsie bilden, so daß die intestinalen Erscheinungen nur eine Ma-

nirestation einer primär extraenteralen Erkrankung bilden (BLOCH, 1941; FELSEN u. WOLARSKY, 1942; DRAPER u. BROWN, 1946; TOLENTINO; WOLFISH, 1952; SZEPSKI u.a., 1960; DIDIER u. VIALETTE, 1965). ARMSTRONG (1958) rechnete 20,1% der akuten Gastroenteritisfälle parenteralen Infektionen zu. Bei dem in dieser Arbeit betrachteten Patientenkreis wurden ebenfalls in 21 Fällen (=19,6%) Angaben über das Vorliegen eines anderen Infektes erhalten, davon lag 11 mal eine Erkrankung des Respirationstraktes, 8 mal eine Pyodermie, 1 mal Otitis und 1 mal Osteomyelitis vor. 10 dieser Patienten wiesen gleichzeitig Staphylokokkenbefunde im Stuhl auf.

Geht man von der Annahme SCHMIDTs (1960) aus, daß alle "Ernährungsstörungen" in erster Linie infektiöser Natur sind, so muß man alle übrigen Fälle der 3. Kategorie zurechnen. In dieser Gruppe werden die durch fakultativ pathogene Darmkeime, also durch *E.coli*, Staphylokokken, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobakter aerogenes* und durch Viren verursachten Dyspepsien zusammengefaßt, aber auch die Erkrankungen, bei denen der Nachweis eines definitiven Erregers vermißt wird. Außer dem von den Kliniken in 14 Fällen mitgeteilten Nachweis von Dyspepsie-Coli-Keimen lag in dem hier ausgewerteten Untersuchungsgut kein Anhalt für einen bestimmten ursächlichen Erreger vor. Prüfungen zum Ausschluß einer eventuellen viralen Genese wurden nicht unternommen. Es wäre also zu erwägen, wie weit die nachgewiesenen Staphylokokken in diesen Fällen für die Erkrankung verantwortlich gemacht werden können.

Nach Angaben von KLENITZ (1962) sind die meist nur auf Selektivnährböden isolierten Staphylokokken quantitativ zu gering, um eine Schädigung des Säuglingsdarmes zu verursachen. Für das Vorliegen einer Staphylokokkendyspepsie wird der Nachweis hoher Keimzahlen gefordert. Staphylokokken sollen dann den überwiegenden oder ausschließlichen Bestandteil der Darmflora bilden und mäßiges bis reichliches Wachstum auf der primär angelegten Blutplatte aufweisen.

In der vorliegenden Untersuchungsserie konnte bei 2 Säuglingen, die an einer mäßigen bzw. starken Dyspepsie erkrankt waren, ein stärkeres Staphylokokkenwachstum auf der primären Blutplatte verzeichnet werden. Bei 2 weiteren Fällen, in denen das Wachstum insgesamt als stark bezeichnet wurde, lag auf der primär

angelegten Blutplatte kein Nachweis von Staphylokokken vor, obwohl auf dem Selektivnährboden und nach Anreicherung ein sehr starkes und ausschließliches Wachstum dieser Keime beobachtet werden konnte. In den anderen Untersuchungen, die zu einem Nachweis weniger Kolonien auf der primären Blutplatte führten, war der Staphylokokkenbefund insgesamt zu gering, um sich von den darmgesunden Kontrollen zu unterscheiden. Es könnten also nur in 4 Dyspepsiefällen Staphylokokken als eventuell ursächliche Erreger herangezogen werden. Dabei handelte es sich um Säuglinge im Alter von 3 und 6 Wochen bzw. 6 Monaten, bei denen keine anderen pathogenen Darmbakterien nachweisbar waren. Aus den klinischen Angaben sind keine weiteren Hinweise für das Vorliegen einer Staphylokokken-Dyspepsie erhältlich, parenterale Infektionen oder Staphylodermien lagen nicht vor, in 2 Fällen bestand Prätoxikose bzw. Toxikose, bei 3 Säuglingen trat Erbrechen auf.

Bei allen anderen Dyspepsiepatienten war weder qualitativ noch quantitativ eine wesentliche Unterscheidung der Nachweisquoten für Staphylokokken gegenüber den darmgesunden Säuglingen zu treffen, so daß ein Beweis einer durch diesen Keim verursachten Erkrankung nicht erbracht werden konnte.

Diese Befunde stimmen mit der allgemein vertretenen Auffassung überein, nach der das Auftreten von Staphylokokken-Dyspepsien zwar nicht geleugnet wird, aber als relativ seltenes Ereignis anzusehen ist (CROWLEY u.a., 1941; FELSEN u.a., 1951; TOLENTINO, 1952; FELSEN u. WOLARSKY, 1942; DRAPER u. BROWN, 1946; LYON u. RANITZ, 1950; ARMSTRONG; SOUCHON, 1955; SMITH; BRAUN, 1956; LAURELL u.a., 1959; SCHMIDT, 1960; MARGRET, 1961). WATTIEZ und LINZ (1954) weisen darauf hin, daß es unmöglich ist, eine klinische Beziehung zwischen einer besonderen Form der Säuglingsdiarrhoe und der Anwesenheit von Staphylokokken im Stuhl zu geben. Sie fanden keine signifikanten Unterscheidungen zwischen den Befunden bei normalen und kranken Säuglingen und sahen es deshalb als schwierig an, den Staphylokokken eine bestimmte Rolle bei der Entstehung des Durchfalls zuzuordnen, ohne aber einen quantitativen Faktor ganz zu leugnen. Auch nach den von MARTYN (1949) und LAURELL und WALLMARK (1953) durchgeführten Untersuchungen ist die ätiologische Rolle der Staphylokokken für die Enteritisserkrankung nicht geklärt, da sie die gleichen Phagen-

typen bei Gesunden und Kranken nachweisen konnten. ORCHTON, BROWN (1956), KREPLER (1957) und OEHNING (1963) meinen ebenfalls, daß in Anbetracht der großen faekalkeimträgerrate aus der alleinigen Anwesenheit der Staphylokokken im Stuhl selbst bei Ausschluß anderer Keime nicht die absolute Indikation einer Staphylokokken-Enteritis gezogen werden kann. LAURELL und WALLMARK und ebenso WOLFISH (1953) konnten keine direkte Beziehung zwischen der Quantität des Staphylokokkennachweises und der Schwere des Krankheitsbildes feststellen. Von MARTYN (1949) und ELEK (1959) wird die Ansicht vertreten, daß Staphylokokken auf Grund der hohen Nachweisrate beim gesunden Säugling im Darm geduldet werden und nicht als Ursache gastrointestinaler Störungen anzusehen sind. HOFFMANN und SAUERBREI (1956) beobachteten häufig ohne Antibiotikatherapie ein spontanes Verschwinden der Staphylokokken aus dem Stuhl, ohne daß aber dabei gleichzeitig eine Besserung der dyspeptischen Stühle eingetreten wäre.

Zusammenfassend kann man sich wohl der von HOFFMANN und SAUERBREI (1956), KIENITZ (1962) und BRODHAGE (1963) geäußerten Meinung anschließen, daß Staphylokokken als Bestandteil der normalen Darmflora des Säuglings anzusehen sind und daß von dem Vorliegen einer Staphylokokken-Dyspepsie nur bei Bestehen entsprechender Krankheitssymptome und Ausschluß anderer pathogener Keime gesprochen werden kann, wenn ein starkes Überwiegen der Staphylokokken im Stuhl mikroskopisch und kulturell nachzuweisen ist.

An dem Einfluß einer vorangehenden Antibiotikatherapie auf die Entstehung einer Staphylokokken-Dyspepsie kann nach den Angaben vieler Autoren nicht gezweifelt werden (KRAMER, 1948; PRISICK; WOLFISH, 1953; WATTIEZ u. LINZ, 1954; SOUCHON u.a.; BRODIE u.a.; SCOTT u.a., 1955; GROSS, 1958; LAURELL u.a., 1959; SZEPSKI, 1960). WATTIEZ und LINZ konnten eine rapide Vermehrung der Staphylokokken nach Antibiotikatherapie nachweisen und die gleichzeitige Entwicklung gastrointestinaler Störungen beobachten. Auch nach Berichten von KREPLER (1957) und HOFSTAD und WORMNES (1961) zeigten routinemäßige Stuhluntersuchungen nach Applikation von Breitbandantibiotika die Entwicklung einer kokkenflora, zum Teil verbunden mit Auftreten von Enteritis und Ausbildung toxischer Allgemeinsymptome. SLINN und Mitarbeiter (1956) und KIENITZ (1962) stellten heraus, daß die antibiotische

Benennung einer enteralen oder parenteralen Erkrankung wegbahrend für die Entwicklung einer Staphylokokken-Dyspepsie sein könnte und das bei jedem unter Antibiotika stehendem Patienten mit dieser Möglichkeit gerechnet werden müßte. Außerdem ist die Gefahr einer nach Breitbandantibiotikatherapie entstehenden Staphylokokken bedingten Enterocolitis nicht außer acht zu lassen, die in den Anfängen klinisch nicht von einer Staphylokokken-Dyspepsie zu unterscheiden ist und bakteriologisch durch völliges Zurückdrängen der normalen Darmflora und Überwucherung durch resistente Keime gekennzeichnet ist (CRAMER u. ROSSI; FINLAND u. WEINSTEIN, 1953; BICKEL u. RENTSCHNIK, 1954; RIECKERT, 1955; KIENITZ, 1955 u. 1962; BRODHAGE, 1963; CURTIN, 1964).

In den hier kontrollierten Fällen war bei 5 Säuglingen die Dyspepsie erst nach vorausgehender antibiotischer Behandlung im Krankenhaus aufgetreten, aber nur aus einer Stuhlprobe gelang die Isolierung von Staphylokokken auf Selektivnährboden. Als Ursache konnte dann eine Vermehrung anderer fakultativ pathogener Darmbakterien, wie z.B. des *Proteus*, in Betracht gezogen werden, der in 4 Fällen, wenn auch nicht im überwiegenden Maße, nachweisbar war. Weiterhin wäre eine direkte Beeinträchtigung der Darmschleimhaut oder eine allergische Reaktion infolge der Antibiotikatherapie zu erwägen. (FINLAND u. WEINSTEIN, 1953; KIENITZ u. WILLEMS, 1954).

Im Gegensatz zu den anderen Autoren konnten PENMAN und PULLAN (1958) bei ihren Untersuchungen in keinem Fall eine Eliminierung der Normalflora als Folge der Antibiotikatherapie feststellen. Auch BIERMAN und JAWETZ (1953) machten die Beobachtung, daß keine permanente Beeinträchtigung der Faekalflora nach Antibiotikaapplikation eintrat und daß die Normalflora nach anfänglicher Unterdrückung 24-48 Stunden nach Abbruch der Therapie wieder nachweisbar ist. HOFFMANN und SAUERBREI (1956) vertraten die Ansicht, daß ein therapiebedingtes Zurückdrängen der Coliflora und dadurch hervorgerufenen Überwiegen der Staphylokokken ein seltenes Ereignis ohne große klinische Bedeutung ist. Auch KIENITZ (1962) konnte keine tiefgreifende dysbiotische Reaktion nach kurzer Antibiotikatherapie bemerken.

Einen bedeutenden Rückgang der Staphylokokkennachweisquote im Stuhl nach antibiotischer Behandlung konnte PRISSICK (1953) verzeichnen. Bei Stuhluntersuchungen von Kindern unter 2 Jahren

ermittelte er, daß nach Antibiotikagabe 37,3% Staphylokokken im Darm beherbergten, während die unbehandelten Kinder in 54,7% positive Befunde aufwiesen. Entsprechende Resultate wurden auch in der vorliegenden Versuchsreihe erzielt, nach denen signifikant häufiger Staphylokokken im Stuhl und zum Teil auch in der Nase von nicht behandelten Säuglingen gefunden werden konnten, so daß ein Rückgang der Keimträgerrate nach Antibiotikatherapie anzunehmen ist.

Nach Ausführungen von OCKLITZ und SCHMIDT (1959 u. 1960) ist auch die Dauer der Therapie von 7 oder 14 Tagen ohne wesentlichen Einfluß und führt in den Stuhlanalysen zu keinen bedeutenden Veränderungen. Aus ihren Angaben über die Wirkung einzelner Antibiotika auf die Faekalflora darmgesunder Säuglinge geht hervor, daß Neomycin während der Behandlung neben der Reduktion der Colibakterien auch ein stärkeres Absinken der Staphylokokken bewirkt, die aber nach Therapieabbruch ansteigen. Auch Tetracycline, Penicillin und Chloramphenicol ließen eine geringe Staphylokokkenverminderung erkennen. KIENITZ (1962) konnte ebenfalls eine Wachstumshemmung der Staphylokokken nach Einwirkung von Antibiotika, besonders von Mycynen (Neomycin), im Stuhl feststellen. Auf diese reduzierenden Einflüsse werden auch die in dieser Arbeit beobachteten signifikant verminderten Nachweisquoten der Darmstaphylokokken unter antibakterieller Therapie zurückzuführen sein. Um die Wirkung der einzelnen Antibiotika beurteilen zu können, war das vorliegende Zahlenmaterial zu klein, aber, wie aus Tabelle 10 hervorgeht, ist ebenfalls ein vermindertes Wachstum nach Mycynen und auch nach Penicillin zu vermuten.

Es kann angenommen werden, daß eine Vermehrung der Kokkenflora und das gefürchtete Auftreten gastrointestinaler Symptome, wie es von vielen Autoren beschrieben wurde, bei einer beschränkten Antibiotikatherapie nur selten zu beobachten ist und daß in der Regel keine Komplikationen durch eine Veränderung der Darmflora zu erwarten sind.

Für das Bild der Staphylokokken-Dyspepsie des Säuglings wird neben dem Bestehen entzündlicher Veränderungen der Darmschleimhaut weniger die Wirkung des Enterotoxins der Staphylokokken wie bei der Enterocolitis und Nahrungsmittelvergiftung verantwortlich gemacht, sondern mehr dem α - und β -Toxin eine Bedeutung

zugemessen (TOLENTINO, 1952; KIENITZ, 1959 u. 1962; BRODHAGE, 1963). Das stimmt auch mit den Versuchsergebnissen überein, die bei Einwirkung des α - und β -Toxins auf isolierten Kaninchendarm erzielt wurden. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte in allen 4 Fällen, die als eventuell von Staphylokokken verursacht anzusehen waren, ein α -Toxin nachgewiesen werden.

B Diskussion der Ergebnisse der bakteriologischen Differenzierung der Staphylokokken

Die Ausbildung einer Pigmentierung wird für eine Differenzierung der Staphylokokken in pathogene und apathogene Formen als ungeeignet angesehen (KEMKES, 1928; GROSS, 1932; CHAPMAN u.a., 1934; CRUIKSHANK, 1937; FAIRBROTHER, 1940; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; POHN; LINDEMANN, 1958; VOGELSANG, 1964). So berichtet SCHAAK (1955) von 57 koagulasepositiven Staphylokokkenstämmen, die mit weißer Pigmentierung und ohne Hämolyse wuchsen. ROEMER und SCHMITZ (1951) stellten fest, daß 3% der Staphylokokken mit positiver Koagulasereaktion ein weißes Pigment ausbildeten, GRÜN (1961) ermittelte ebenfalls 5,7%. Andererseits sollen nach EVANS und NIVEN (1950) 30% und nach GRÜN (1961) 16,2% der apathogenen Staphylokokken auch eine goldgelbe Pigmentierung aufweisen. Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, daß 9,0% der pathogenen Staphylokokken nur eine weiße Wuchsform besaßen, während 1,15% der koagulasenegativen Staphylokokken eine goldgelbe Anfärbung zeigten.

Die Bedeutung der Mannitfermentierung als Pathogenitätsmerkmal der Staphylokokken ist umstritten, da zwar eine 89-100%ige Übereinstimmung mit der positiven Koagulasereaktion bestehen soll (COWAN, 1938; GILLEPSIE u. EDIN, 1939; EVANS, 1948; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; SCHAAK, 1955; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959; GRÜN, 1961 u. 1964), aber auch 5,8-81% der apathogenen Staphylokokken eine Mannitspaltung ausbilden (CRUIKSHANK, 1937; GILLEPSIE u. EDIN, 1939; EVANS u. NIVEN, 1950; CHRISTIE u. KEOGH; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959; GRÜN, 1961). In der vorliegenden Arbeit konnte bei allen koagulasepositiven Staphylokokken eine Mannitfermentierung nachgewiesen werden, aber auch 30,5% der apathogenen Formen zeigten die gleiche Reaktion. Eine positive Mannitspaltung kann also allein keinen Anhalt für das Vorliegen pathogener Staphylokokken geben.

Der Hyaluronidasenachweis wird vielfach als Pathogenitätstest der Koagulasereaktion völlig gleichgesetzt, da häufig eine 100%ige Übereinstimmung festgestellt werden konnte (SCHMIDT, 1956 u. 1965; KAFFKA, 1957; VOGELSANG, 1964). SCHWABACHER und Mitarbeiter (1945) gaben in 94% übereinstimmende Resultate an. SCHMIDT (1965) berichtet, daß von 1483 koagulasepositiven Sta-

phylokokkenstämmen nur 0,4% eine Hyaluronidasebildung vermissen ließen. Die meisten Autoren konnten bei apathogenen Staphylokokken niemals eine Hyaluronidaseproduktion nachweisen (SCHWABACHER u.a., 1945; KAFFKA, 1957; SCHMIDT, 1956 u. 1965; VOGEL-SANG, 1964). OEHRING (1959) fand dagegen auch bei 3% der koagulasenegativen Stämme eine positive Reaktion. SCHMIDT (1965) stellte fest, daß eine große Hyaluronidaseaktivität häufiger bei Staphylokokken aus Krankheitsprozessen als von Keimträgern auftrat. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen erwiesen sich alle apathogenen Staphylokokken auch in der Hyaluronidasereaktion als negativ, bei den koagulasepositiven Keimen war in 1% keine Hyaluronidasebildung nachweisbar. Dabei handelte es sich um aus Nasenabstrichen isolierte Staphylokokken. Im Dekapsulations-test ließ sich nicht ablesen, ob bei Keimträgerstaphylokokken eine geringere Hyaluronidasewirkung zu verzeichnen war.

Die Koagulasereaktion wird allgemein als zuverlässigste Untersuchungsmethodik zur Unterscheidung pathogener und apathogener Staphylokokken angesehen (CHRISTIE u. KEOGH, 1940; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; LINDEMANN, 1958; PÖHN, 1958; VOGEL-SANG; GRÜN, 1964). Die meisten Autoren geben eine 98-100%ige Übereinstimmung der Plasmaagglutination mit der Koagulasereaktion an (BIRCH-HIRSCHFELD, 1934; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; GRÜN, 1961). Bei WILLIAMS und HARPER (1946) zeigten nur 88% der koagulasepositiven Staphylokokken eine Plasmaverklumpung. Das Auftreten einer Plasmaagglutination bei apathogenen Staphylokokken konnte meist nicht beobachtet werden (CADNESS-GRAVES u.a., 1943; WILLIAMS u. HARPER, 1946; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; OTTE u. WALTER, 1955). Die vorliegenden Untersuchungen ergaben mit Ausnahme von 0,5% gleiche Resultate in Plasmaagglutination und koagulasereaktion, falsche positive Ergebnisse der Plasmaagglutination traten nicht auf.

Verschiedene Untersucher vertreten die Auffassung, daß die Toxinbildung eine weniger konstante Eigenschaft der Staphylokokken darstellt und daß sie deshalb die Plasmakoagulierung als wichtigstes Pathogenitätszeichen nicht ersetzen kann (CHRISTIE u. KEOGH, 1940; ELEK u. LEVY, 1950 u. 1954; ROEMER u. SCHMITZ, 1951; SCHAACK, 1955; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959; GRÜN, 1961). Andere Autoren sind dagegen der Ansicht, daß nur die α -Toxin-

produktion ein akurates Kriterium der Pathogenität sein kann und daß demnach auch koagulasepositive apathogene Staphylokokken vorkommen (CHRISTIE u.a., 1946; MARKS, 1952; JACKSON u.a., 1955; BROWN, 1960; OEHRING u. FUNK, 1961). Häufig wurde aber darauf hingewiesen, daß eine direkte Korrelation zwischen der Ausbildung der α -Hämolysen und der Koagulasereaktion besteht und daß niemals ein α -Toxinnachweis bei koagulasenegativen Staphylokokken festgestellt werden konnte (CHAPMAN u.a., 1934; COWAN, 1938; GILLEPSIE u. EDIN, 1939; CHRISTIE u. KEOGH, 1940; GILLEPSIE u. SIMPSON, 1948; ELEK u. LEVY, 1950; LINDEMANN, 1958). Eine Ausnahme bilden die Resultate von JACKSON und Mitarbeitern (1955), nach denen auch 9% der koagulasenegativen Staphylokokken eine geringe α -Hämolysinbildung aufwiesen.

Die Angaben über die Häufigkeit des α -Toxinnachweises bei koagulasepositiven Staphylokokken bewegen sich zwischen 74,5 und 99,7% (WILLIAMS u. MILES, 1949; ELEK u. LEVY, 1950; MARKS, 1952; JACKSON u.a., 1955; JESSEN u.a., 1959; BROWN, 1960; OEHRING u. FUNK, 1961; HAQUE u. BALDWIN, 1964).

ELEK und LEVY (1950) äußerten die Meinung, daß die Ausgangsformen der Staphylokokken alle 3 Toxine besaßen und daß diese verlorengehen und erneut wieder auftreten können. Für menschenpathogene Staphylokokken soll der Verlust des β -Toxins charakteristisch sein, das bei Staphylokokkenisolierungen von Tieren viel häufiger angetroffen wird. Die angegebenen Werte für die Häufigkeit des β -Toxinvorkommens bei pathogenen Staphylokokken schwanken zwischen 2 und 21,1% (WILLIAMS u. HARPER, 1946; ELEK u. LEVY, 1950; LACK u. WAILLING, 1954; BROWN, 1960; OEHRING u. FUNK, 1961; HAQUE u. BALDWIN, 1964).

Das δ -Toxin kann als einziges hämolysierendes Toxin auch bei apathogenen Staphylokokken auftreten (GRÜN, 1961). So fanden schon WILLIAMS und HARPER (1947) bei 13 von 20 koagulasenegativen Staphylokokken ein " β -bedingendes Hämolysin", das sie dem δ -Toxin zuschrieben. Die hier angewandte Untersuchungsmethodik des CAMP-Testes ergab bei allen apathogenen Staphylokokken einen oftmals sehr geringen und nur in der Zone des β -Teststammes angedeuteten δ -Toxinnachweis. Eventuell könnte das δ -Toxin der apathogenen Staphylokokken mit dem von ELEK und LEVY (1950) beschriebenen ϵ -Hämolysin oder dem von MARKS (1952) erwähnten proteolytischen Enzym der koagulasenegativen Staphylo-

kokken in Beziehung stehen, das eine δ -Lysinwirkung steigern soll. Außerdem soll das δ -Toxin auch bei fast allen pathogenen Staphylokokken nachweisbar sein.

Die Toxinbestimmung der Staphylokokken ist im Platten- und Röhrchentest möglich. Bei beiden Methoden läßt sich die spezifische Wirkung der einzelnen Toxine durch Verwendung von Erythrozyten verschiedener Tierspecies bzw. des Menschen für eine Trennung ausnutzen (LACK u. WAILLINGS, 1954; OEHRING u. FUNK, 1961; HAQUE u. BALDWIN, 1964). Außerdem besteht die Möglichkeit, durch Zugabe von Antitoxinen in beiden Methoden eine Hemmung einzelner Toxinkomponenten und dadurch eine Differenzierung herbeizuführen (WILLIAMS u. HARPER, 1947; GILLEPSIE u. SIMPSON, 1948; MARKS u. VAUGHAN, 1950; ELEK u. LEVY, 1950 u. 1954; HINTON u. ORR, 1957; BROWN, 1960). Andere Untersuchungen nutzten die Wirkung der einzelnen Toxine aufeinander aus und führten zur Entwicklung des CAMP-Testes (CHRISTIE u.a., 1944; MUNCH-PETERSEN u.a., 1945 u. 1947; WILLIAMS u. HARPER, 1947; ELEK u. LEVY, 1954; HUSSELS, 1964; PULVERER, 1964).

Die Angaben über den Nachweis von Toxinen oder Toxinkombinationen werden stark von den jeweils verwendeten Untersuchungsmethoden beeinflusst. ELEK und LEVY (1954) sahen als Gründe für die unterschiedlichen Resultate von Röhrchen- und Plattentest Variationen in der Toxinproduktion der Bakterien, die Interaktion zwischen den Toxinen und die unterschiedliche Empfindlichkeit beider Versuchsanordnungen an. Es ist bekannt, daß das β -Toxin auf Schafblutplatten einen hemmenden Effekt auf die Ausbildung des α -Toxins ausübt, da die Hammelerythrozyten für die β -Toxinwirkung besonders empfindlich sind (CHRISTIE u. NORTH, 1946). Das führt dazu, daß bei alleiniger Verwendung von Schafblutplatten keine Differenzierung zwischen β - und $\alpha\beta$ -Toxin möglich ist (ELEK u. LEVY, 1950 u. 1954; MARKS, 1952). Vielfach wird deshalb eine Kontrolle im Tubentest gefordert (WILLIAMS u. HARPER, 1947; GILLEPSIE u. SIMPSON, 1948). Dabei ergab sich, daß 69% der im Plattentest β -Toxin bildenden Staphylokokken sich im Tubentest als zusätzliche α -Toxinproduzierer erwiesen und daß 23% der ursprünglich Toxin negativen Keime noch ein geringes α -Toxin ausbildeten. Der Totalnachweis des α -Toxins erhöhte sich dadurch um 2%.

Auf diese hemmende Wirkung des β -Toxins könnte auch die in den

vorliegenden Untersuchungen ermittelte relativ hohe Zahl des alleinigen β - bzw. $\beta\delta$ -Toxinnachweises zurückzuführen sein. Es ist anzunehmen, daß häufig ein geringer ausgeprägtes α -Toxin unterdrückt wurde, wodurch gleichzeitig der totale α -Toxinbefund vermindert sein muß.

HAQUE und BALDWIN (1964) weisen darauf hin, daß die alleinige Benutzung von Schafblutplatten auch keine Trennung zwischen α - und δ -Toxinbildung erlaubt. Sie gaben deshalb bei Vorliegen von Mischtypen nur die jeweils überwiegende α - bzw. δ -Toxinproduktion an. Aus dem gleichen Grunde konnte bei den hier durchgeführten CAMP-Testen keine klare Differenzierung zwischen α - und δ -Toxinen bei der Ablesung erfolgen.

Die verschiedenen Autoren, deren Ergebnisse in Tabelle 14 zusammengestellt wurden, arbeiteten mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden. So verwendeten ELEK und LEVY (1950) α -Antitoxinstreifen im Plattentest, BROWN (1960) führte Röhren- und Plattenteste mit Antitoxinen durch. OEHRING und FUNK (1961) sowie HAQUE und BALDWIN (1964) nutzten die Wirkung der einzelnen Toxine auf die verschiedenen Erythrocyten in Plattentesten unter Verwendung spezieller Nährböden aus. Es ist ersichtlich, daß die Resultate große Differenzen aufweisen, so daß kaum ein Vergleich möglich erscheint. Auffällig ist bei den eigenen Befunden das im Verhältnis zu den anderen Ergebnissen relativ häufige Vorkommen von $\beta\delta$ -Toxinkombinationen, die größere totale Nachweisrate des β -Toxins und die etwas vermindert erscheinende Häufigkeit des α -Toxinauftretens.

Wenn auch eine genaue Differenzierung nicht in allen Fällen möglich ist, so kann der CAMP-Test durch seine einfache Durchführbarkeit doch als geeignetes Verfahren für die Toxinbestimmung der Staphylokokken im Routinebetrieb angesehen werden.

Eine Typisierung der Staphylokokken nach der verschiedenen Ausbildung der hämolysierenden Toxine erscheint nicht möglich, da die Ergebnisse nicht konstant reproduzierbar sind (GRUN, 1961; SCHMIDT, 1962 u. 1963). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Untersuchungsreihe besonders bei primärem Auftreten von $\alpha\beta$ -Toxinkombinationen gemacht werden. SCHMIDT (1963) vertritt die Auffassung, daß eine Unterscheidung verschiedener Staphylokokkentypen bei Vorliegen von "Mehrfachinfektionen" allein nach der Ausbildung verschiedener Toxine nicht statthaft ist. Da ELEK

und LEVY (1950) gleiche Toxinkombinationen bei Staphylokokken aus eitrigen Läsionen wie auch bei Keimträgern fanden, ist keine Beziehung zwischen der Toxinausbildung und der Virulenz anzunehmen. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, konnten ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede in der Toxinproduktion bei darmgesunden und darmkranken Säuglingen sowohl im Stuhl als auch in der Nase festgestellt werden.

Wenn auch verschiedene Methoden zur Pathogenitätsbestimmung der Staphylokokken entwickelt wurden, so ist es trotzdem bisher nicht gelungen, durch eine bestimmte Reaktion eine Aussage über den Virulenzgrad der Staphylokokken zu treffen (LACK u. WAILLING, 1954; ELEK, 1959; VOGELSANG, 1964; PULVERER, 1964). Manche Autoren sehen eine Abhängigkeit der Virulenz von der α -Toxinproduktion (HINTON u. ORR, 1957; GILLISSEN u. SCHILLING, 1959; BROWN, 1960). Am häufigsten wird die Meinung vertreten, daß die Virulenz mit einer stärkeren biochemischen Aktivität und einem größeren Antigenreichtum verbunden ist und daß nur durch die Beurteilung des gesamten Fermentspektrums eine Aussage über den Virulenzgrad der Staphylokokken möglich ist (KRYNSKI u.a., 1962; GRÜN, 1964; PULVERER, 1964; SCHMIDT, 1965).

Nach den hier durchgeführten Untersuchungen konnte zwar eine Beurteilung der Pathogenität der Staphylokokken vorgenommen werden, es ließ sich aber nicht sagen, wie weit es sich bei den aus Stühlen und Nasenabstrichen isolierten Staphylokokken um virulente Keime handelt..

VI Zusammenfassung

Es wurden von 102 darmgesunden und von 107 darmerkrankten Säuglingen im Alter bis zu einem Jahr Stuhlproben und Nasenabstriche auf Staphylokokken untersucht. Außerdem gelangten ja 53 in der Säuglingsberatung abgenommene Rektal- und Nasenabstriche zur Auswertung.

Die durchgeführten Signifikanzrechnungen ergaben keinen statistisch gesicherten Unterschied zwischen den Staphylokokkenbefunden im Stuhl und Nase darmgesunder und darmerkrankter Säuglinge. Auch wenn bei schweren Dyspepsieformen häufiger ein positives Ergebnis und zum Teil auch ein stärkeres Staphylokokkenwachstum beobachtet werden konnte, so läßt sich daraus weder ein Beweis für das Vorliegen einer Staphylokokken-Dyspepsie ableiten, noch kann eine direkte Beziehung zwischen der Quantität des Wachstums und der Stärke der Dyspepsie aufgestellt werden. Lediglich 4 Dyspepsiefälle konnten auf Grund des stärkeren Wachstums als eventuell durch Staphylokokken verursacht angesehen werden.

Der Nasen-Rachen-Raum des Säuglings stellt die wichtigste Quelle der Darmstaphylokokken dar, da nur selten positive Stuhlbefunde ohne gleichzeitige Besiedlung des oberen Respirationstraktes austraten.

Die Dyspepsie ist eine typische Erkrankung des Säuglingsalters, die einen deutlichen Häufigkeitsgipfel im ersten Lebensmonat aufweist. Die prozentuale Staphylokokkennachweisrate im Stuhl ist ebenfalls bei Krankheitsfällen im ersten Lebensmonat am höchsten.

Nach einer durchgeführten Antibiotikatherapie ließ sich ein signifikant vermindertes Vorkommen von Staphylokokken im Stuhl und zum Teil auch in der Nase darmgesunder und darmerkrankter Säuglinge feststellen. Diese Wirkung konnte besonders nach Applikation von Mycynen und Penicillin beobachtet werden. Es kann deshalb angenommen werden, daß nur in Ausnahmefällen nach Antibiotikatherapie eine starke Vermehrung der Darmstaphylokokken eintritt, die zu Auftreten von dyspeptischen Erscheinungen führt.

Die Ernährung ist bei darmgesunden Säuglingen ohne wesentlichen Einfluß auf die Staphylokokkenbefunde im Stuhl, auch wenn unter

Frauen- und Stutenmilchernährung seltener positive Resultate auftraten.

Die Beurteilung der Pigmentierung der Staphylokokken erscheint für eine Differenzierung ungeeignet, da sowohl das Auftreten von goldgelbem als auch von weißem Pigment bei pathogenen und apathogenen Stämmen beobachtet werden kann.

Die Mannitfermentierung ist zwar bei allen pathogenen Staphylokokken nachweisbar, tritt aber auch bei 30% der koagulasenegativen Keime auf.

Die Hyaluronidasebildung zeigt eine 99%ige Übereinstimmung mit der Koagulasereaktion und konnte niemals bei apathogenen Staphylokokken festgestellt werden.

Die Plasmaagglutination kann die Koagulasereaktion ersetzen, da nur in 0,5% eine fehlende Korrelation zu verzeichnen war.

Mit Ausnahme von 3,3% erwiesen sich alle koagulasenpositiven Staphylokokken als Toxinbildner. Eine α -Toxinproduktion trat bei 68,5% der pathogenen Staphylokokken auf, ein β -Toxin wurde von 27% gebildet.

Die Staphylokokken sind als normale Bestandteile der Darmflora des Säuglings anzusehen und können nur in Ausnahmefällen die Ursache von ungeklärten Säuglingsdyspepsien bilden.

VII Literaturverzeichnis

- 1) ADAM, A.:
Säuglingsenteritis (Thieme, Stuttgart 1956)
- 2) ANDERSON, K.F.; COULTER, J.R.; KEYNES, D.R.:
Staphylococcal nasal carriage in mothers, babies and staff in a maternity hospital. J. Hyg. 59: 15 (1961)
- 3) ANDERSON, K.; JAMES, D.M.; MARKS, J.:
The action of staphylococcal toxins on isolated rabbit intestine. J. Hyg. 52: 492 (1954)
- 4) ARMSTRONG, J.G.:
Acute gastroenteritis. J. Pediat. 53: 704 (1955)
- 5) BARBER, M.; BURSTON, J.:
Antibiotic-resistant staphylococcal infection. Lancet 2: 578 (1955)
- 6) BASSET, H.F.M.; FORGUSON, W.G.; HOFFMAN, E.; WALTON, M.; BLOWERS, R.; ALDERSON CONN, C.:
Sources of staphylococcal infection in surgical wound sepsis. J. Hyg. 61: 83 (1963)
- 7) BERNHEIMER, A.W.:
Staphylococcal alpha toxin. Ann. NY Acad.Sci. 128: 112 (1965)
- 8) BICKEL, G.; RENTCHNICK, P.:
Les entérocrites staphylococciques aigues de la thérapeutique antibiotique. Schweiz. med. Wschr. 84: 311 (1954)
- 9) BIERMAN, H.R.; JAWETZ, E.:
The effect of prolonged administration of antibiotics on the human faecal flora. J. Lab. clin. Med. 37: 394 (1951)
- 10) BIRCH-HIRSCHFELD, L.:
Über die Agglutination von Staphylokokken durch bestandteile des Säugetierplasmas. Klin. Wschr. 13: 331 (1934)
- 11) BLOCH, E.:
Diarrhoeal disease in Glasgow. Brit. Med. J. 1: 151 (1941)
- 12) BOX, Q.T.; CLEVELAND, R.T.; WILLARD, C.Y.:
Bacterial flora of the upper respiratory tract. Amer. J. Dis. Child. 102: 293 (1961)
- 13) BRAUN, O.H.:
Die Epidemiologie der Säuglingsenteritis. In: ADAM, A.: Säuglingsenteritis (Thieme, Stuttgart 1956)
- 14) BRODHAGE, H.:
Die bakteriologische Stuhl Diagnostik. Schweiz. med. Wschr. 93: 1063 (1963)
- 15) BRODIE, J.; JAMIESON, W.; SOMMERVILLE, T.:
Complication of oxytetracycline and tetracycline therapy related to a defined type of resistant staphylococcus. Lancet 2: 223 (1955)
- 16) BRODIE, J.; KERR, M.R.; SOMMERVILLE, T.:
The hospital staphylococcus; a comparison of nasal and faecal carrier states. Lancet 1: 19 (1956)

- 17) BROWN, A.E.:
The production of pigment by staphylococcus pyogenes.
J. Med. Lab. Techn. 22: 121 (1965)
- 18) BROWN, J.:
Some properties of staphylococci related to pathogenicity. J. Path. Bact. 79: 257 (1960)
- 19) BRYCE, L.M.; ROUNTREE, P.M.:
The production of ϕ -toxin by staphylococci.
J. Path. Bact. 43: 173 (1936)
- 20) BUTTIAUX, R.; PIERRET, J.:
Les staphylocoques pathogènes dans les selles des nourissons normaux. Ann. Inst. Pasteur 76: 480 (1949)
- 21) BUTTIAUX, R.; PIERRET, J.:
Origine des staphylocoques pathogènes fécaux des nourissons normaux. Ann. Inst. Pasteur 76: 482 (1949)
- 22) CADNESS-GRAVES, B.; WILLIAMS, R.E.O.; HARPER, G.I.; MILES, A.A.:
Slide-test for coagulase-positive staphylococci.
Lancet 1: 736 (1943)
- 23) CARRERA, H.A.; HIBBARD, B.; PADOVA, B.L.:
Staphylococcal enteritis. Amer. J. clin. Path. 30: 25 (1958)
- 24) CHAPMAN, G.H.; BERENS, C.; PETERS, A.; CURCIO, L.:
Coagulase and hemolysin tests as measures of the pathogenicity of staphylococci. J. Bact. 28: 343 (1934)
- 25) CHRISTIE, R.; ATKINS, N.E.; MUNCH-PETERSEN, E.:
A note on a lytic phenomenon shown by group B streptococci.
Austral. J. exper. Biol. med. Sci. 22: 197 (1944)
- 26) CHRISTIE, R.; KEOGH, E.V.:
Physiological and serological characteristics of staphylococci of human origin. J. Path. Bact. 51: 189 (1940)
- 27) CHRISTIE, R.; NORTH, E.A.:
Observation on staphylococcal beta toxin and its production by strains isolated from staphylococcal lesion in men.
Austr. J. exper. Biol. med. Sci. 19: 323 (1941)
- 28) CHRISTIE, R.; NORTH, E.A.; PARKIN, B.J.:
Criteria of pathogenicity in staphylococci.
Austr. J. Biol. med. Sci. 24: 73 (1946)
- 29) COOK, J.; ELLIOT, C.; ELLIOT-SMITH, A.; FRISBY, B.R.; GARDNER, A.M.N.:
Staphylococcal diarrhoea with an account of two outbreaks in the same hospital. Brit. med. J. 1: 542 (1957)
- 30) COOK, J.; PARRISH, J.A.; SHOOTER, R.A.:
Acquisition of the staphylococcus aureus by newborn babies in a hospital maternity department.
Brit. med. J. 1: 74 (1954)
- 31) COWAN, S.T.:
The classification of staphylococci by precipitation and biological reactions. J. Path. Bact. 46: 31 (1938)

- 32) CRAMER, R.; ROSSI, E.:
Über Brechdurchfälle mit fatalem Kreislaufkollaps bei Kindern mit Chloromycetin- und Terramycin-Medikation; Diskussion über Staphylokokken-enteritis. Acta paed. Helv. 8: 544 (1953)
- 33) CRICHTON, J.U.:
Chronic staphylococcal enteritis in infants. J. Pediat., St. Louis 49: 553 (1956)
- 34) CROWLEY, N.; DOWNIE, A.W.; FULTON, F.; WILSON, G.S.:
Epidemic neonatal diarrhoea in maternity hospitals; 2. Bacteriological aspects. Lancet 2: 590 (1941)
- 35) CRUICKSCHANK, R.:
Staphylocoagulase. J. Path. Bact. 45: 295 (1937)
- 36) CUNCLIFFE, A.C.:
Incidence of staphylococcus aureus in the anterior nares of healthy children. Lancet 2: 411 (1949)
- 37) CURTIN, J.A.:
The effect of antibiotics upon the gastrointestinal tract. Amer. J. Gastroent. 42: 133 (1964)
- 38) DARÁNYI, J.v.:
Pathogenität und Einteilung der Staphylokokken. Zbl. Bakt. (I Orig.) 99: 74 (1926)
- 39) DEARING, W.H.; NEEDHAM, G.M.:
Hospitalized patients with staphylococcus aureus in the intestinal. J. amer. med. Ass. Clin. 28 Vol. 174: 1597 (1960)
- 40) DIDIER, R.; VIALETTE, C.:
A propos de la présence de staphylocoques pathogènes dans les selles diarrhéique du nourisson. Gaz. Med. France 72: 93 (1965)
- 41) DRAPER, F.; BROWN, G.W.:
Staphylococcal enteritis in children. Med. J. Austr. 1: 469 (1946)
- 42) DUNCAN, J.T.; WALKER, J.W.:
Staphylococcus aureus in milk of nursing mothers and alimentary canal of their infants. J. Hyg., Camb., 42: 474 (1942)
- 43) DUTHIE, E.S.:
Evidence for two forms of staphylococcal coagulase. J. gen. Microbiol. 10: 427 (1954)
- 44) EDMUNDS, P.M.; ELLIAS-JONES, T.F.; FORFAR, J.O.; BALF, C.L.:
Pathogenic staphylococci in the environment of the newborn infant. Brit. med. J. 1: 990 (1955)
- 45) ELEK, S.D.:
Staphylococcus pyogenes and its relation to disease. (Edinburgh and London, Livingstone 1959)
- 46) ELEK, S.D.; LEVY, E.:
Distribution of hemolysins in pathogenic and non-pathogenic staphylococci. J. Path. Bact. 62: 541 (1950)

- 47) ELEK, S.D.; LEVY, E.:
The nature of discrepancies between haemolysins in culture filtrates and plate haemolysin pattern of staphylococci.
J. Path. Bact. 68: 31 (1954)
- 48) EVANS, J.B.:
Studies of staphylococci with special reference to the coagulase-positive types. *J. Bact.* 55: 793 (1948)
- 49) EVANS, J.B.; RIVEN, C.F.:
A comparative study of known food-poisoning staphylococci and related varieties. *J. Bact.* 59: 545 (1950)
- 50) EVANS, C.A.; SMITH, W.M.; JOHNSTON, E.A.; GIBLETT, E.R.:
Bacterial flora of the normal human skin.
J. Invest. Dermatol. 15: 305 (1950)
- 51) FAIKBROTHER, R.W.:
Coagulase production as a criterion for the classification of the staphylococci. *J. Path. Bact.* 50: 83 (1940)
- 52) FELSEN, J.; WOLARSKY, W.:
Epidemic diarrhoea of the newborn.
Arch. Pediat., N.Y. 59: 495 (1942)
- 53) FELSEN, J.; LAPIN, J.; WOLARSKY, W.; WEIL, A.J.; FOX, J.:
Staphylococcal infections in hospital nurseries and pediatric wards. *Amer. J. Dis Child.* 81: 534 (1951)
- 54) FINLAND, M.; WEINSTEIN, L.:
Complication induced by antimicrobial agents.
New Engl. J. Med. 248: 220 (1953)
- 55) FISCHÖEDER, Dr., TWERDY, Dr.:
Die Kaliumbichromatplatte. *Zbl. Bakt. (I Orig.)* 151: 435 (1944/45)
- 56) FORFAR, J.O.; BALF, C.L.; ELLIAS-JONES, T.F.; EDMUNDS, P.N.:
Staphylococcal infection of the newborn.
Brit. med. J. 56: 170 (1953)
- 57) FOSTER, W.D.:
The role of alpha-haemolysin in the pathogenität of staphylococcus aureus. *J. Path. Bact.* 86: 537 (1963)
- 58) GILLEPSIE, E.H.; EDIN, M.B.:
Pathogenic staphylococci; Their incidence in the nose and on the skin. *Lancet* II: 870 (1939)
- 59) GILLEPSIE, W.A.; SIMPSON, P.M.:
Pathogenic staphylococci; Detection of α -Lysin production on rabbit- and sheep-blood-agar plates.
Brit. med. J. 2: 902 (1948)
- 60) GILLISSEN, G.; SCHILLING, A.:
Chemoresistenz und Pathogenität von Staphylokokken.
Arztl. Forsch. 13: 591 (1959)
- 61) GLENNY, A.T.; STEVENS, M.F.:
Staphylococcus toxins and antitoxins.
J. Path. Bact. 40: 201 (1935)

- 62) GREENDYKE, R.; CONSTANTINE, H.P.; MAGRUDER, G.B.; DEAN, D.C.;
GARDNER, J.H.; MORGAN, H.R.:
Staphylococci on a medical ward, with special reference to
fecal carriers. Amer. J. clin. Path. 30: 318 (1958)
- 63) GROSS, H.:
Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken.
Ergebn. Hyg. 13: 516 (1932)
- 64) GROSS, H.:
Beeinflussung der Darmflora durch Breitband-Antibiotika.
Neue öst. Z. Kinderheilk. 1: 556 (1958)
- 65) GRÜN, L.:
Untersuchungen an Darmstaphylokokken. Arch. Hyg. 142: 3 (1958)
- 66) GRÜN, L.:
Die biochemischen Eigenschaften der Staphylokokken im Hin-
blick auf Pathogenitätsbestimmung und Differenzierung der
Keime zur Erkennung des Staphylokokken-Hospitalismus.
Forschg.-Bericht d. Landes NRW Nr. 1049 (1961) (westdeut-
scher Verlag Köln-Opladen)
- 67) GRÜN, L.:
Serologische Untersuchungen von apathogenen Staphylokokken.
Zbl. Bakt. Orig. 195: 321 (1964)
- 68) GRÜN, L.:
Mannitspaltung pathogener und apathogener Staphylokokken
unter aeroben und anaeroben Bedingungen.
Ztschr. Hyg. 150: 234 (1964)
- 69) GRÜN, L.:
Staphylokokken in Klinik und Praxis.
Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.H. (1964)
- 70) HAENEL, H.:
Experimentelle Untersuchungen über die Zusammensetzung der
Darmflora. Zbl. Bakt. Orig. 170: 323 (1957)
- 71) HAENEL, H.; FELDHEIM, G.:
Über den Einfluß des Abstillens auf die fäkale Flora des
Säuglings. Arch. Kinderheilk. 157: 226 (1958)
- 72) HAENEL, H.; MÜLLER-BEUTHOW, W.; SCHEUNERT, A.:
Zum Bild der normalen Dickdarmflora. klin. Wschr. 34: 1137
(1956)
- 73) HAENEL, H.; SCHMIDT, E.F.; FELDHEIM, G.:
Fäkale Dysbiose im Säuglingsalter.
Z. Kinderheilk. 82: 595 (1959)
- 74) HALLMAN, F.A.:
Pathogenic staphylococci in the anterior nares: their
incidence and differentiation.
Proc. Soc. exper. Biol. N.Y. 36: 789 (1937)
- 75) HALLMANN, L.:
Bakteriologie und Serologie; 2. Aufl. (Thieme, Stuttgart
1955)
- 76) HAQUE, R.; BALDWIN, J.N.:
Purification and properties of staphylococcal beta-hemoly-
sin. J. Bact. 88: 1304 (1964)

- 77) HAQUE, R.; BALDWIN, J.N.:
Types of hemolysins produced by staphylococcus aureus, as determined by the replica plating technique.
J. Bact. 88: 1442 (1964)
- 78) HINTON, N.A.; ORR, J.H.:
The distribution of toxins in coagulase-positive staphylococci isolated from infections and carriers.
J. Lab. clin. Med. 50: 901 (1957)
- 79) HOFFMANN, K.; SAUERBREI, H.U.:
Welche Bedeutung hat der Staphylococcus aureus im Säuglingsstuhl? Mschr. Kinderheilk. 104: 211; 215 (1956)
- 80) HOFSTAD, T.; WORMNES, A.:
The effect of broad spectrum antibiotics on the faecal staphylococcal and monilial flora in man.
Acta pathol. microbiol. scand. 51: 275 (1961)
- 81) HURST, V.:
Staphylococcus aureus in the infant upper respiratory tract.
J. Hyg. 55: 299 (1957)
- 82) HURST, V.:
Transmission of hospital staphylococci among the newborn infants. Pediatrics 25: 11; 204 (1960)
- 83) HUSSELS, H.:
Der CAMP-Test, ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der Streptokokken der Gruppe B und zur Differenzierung der verschiedenen Staphylokokkentoxine. Med. Lab. 17: 2; 27 (1964)
- 84) JACKSON, G.G.; DOWLING, H.F.; LEPPER, M.H.:
Pathogenicity of staphylococci. A comparison of alpha-hemolysin production with the coagulase test and clinical observation of virulence. New Engl. J. Med. 252: 1020 (1955)
- 85) JESSEN, O.; FABER, V.; ROSENDAL, K.; ERIKSEN, K.R.:
Some properties of staphylococcus aureus, possibly related to pathogenicity. Acta path. microbiol. scand. 47: 316 (1959)
- 86) KAFFKA, A.:
Erfahrungen mit einfachen Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Hyaluronidase, Fibrinolytin und Phosphatase bei Staphylokokken. Zbl. Bakt. (I Orig.) 168: 381 (1957)
- 87) KELSEY, J.G.; HOBBS, B.C.:
Studies on the effect of staphylococcal culture filtrates on isolated rabbit gut. J. Hyg., Lond., 52: 502 (1954)
- 88) KEMKES, B.:
Plasmakoagulase und Pathogenität der Staphylokokken. Zbl. Bakt. (I Orig.) 109: 11 (1928)
- 89) KIENITZ, M.:
Zur Kenntnis der gastro-intestinalen Komplikationen nach Verabfolgung von Antibiotics bei Kindern.
Med. Klin. 50: 1227 (1955)
- 90) KIENITZ, M.:
Nachweis von Staphylokokken im Stuhl von Säuglingen und Kleinkindern, seine Deutung und Fehldeutung. Diskussionsbemerkung. Mschr. Kinderheilk. 104: 214 (1956)

- 91) KIENITZ, M.:
Methode und Beurteilung des Nachweises von Darmstaphylokokken im Säuglings- und Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 107: 20 (1959)
- 92) KIENITZ, M.:
Staphylokokken-Dyspepsie und Staphylokokken-Enterocolitis.
Arch. Kinderheilk. 160: 133 (1959)
- 93) KIENITZ, M.:
Die enteralen Staphylokokken-Infektionen des Kindes.
Bibliotheca Microbiologica, 2 Basel, New York: Karger 1962
- 94) KIENITZ, M.; RITZERFELD, W.:
Staphylokokkentoxine und ihre klinische Bedeutung.
In: GRÜN, L.: Staphylokokken in Klinik und Praxis.
Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.H. (1964)
- 95) KIENITZ, M.; SCHMELTER:
Untersuchungen über den Einfluß von Staphylokokkentoxinen auf Affennieren-Zellkulturen.
Zbl. Bakt. (I Orig.) 193: 447 (1964)
- 96) KIENITZ, M.; WILLERS, H.:
Beitrag zur Frage der Superinfektion nach Behandlung mit Antibiotika im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 102: 472 (1954)
- 97) KNÖRR, K.:
Keim- und Resistenzbestimmungen als Beitrag zur Ätiologie der Mastitis puerperalis und der Neugeboreneninfektionen.
Gynaecologia 143: 112 (1957)
- 98) KORBECKI, M.; JELJASZEWICZ, J.:
Effect of staphylococcal α -haemolysin on KB-cells.
Zbl. Bakt. (I Orig.) 192: 430 (1964)
- 99) KRAMER, J.R.H.:
Fatale staphylococcal enteritis during streptomycin therapy by mouth. Lancet 11: 646 (1948)
- 100) KREPLER, P.:
Staphylokokken-Hospitalismus vom Standpunkt des Pädiaters.
Wien. klin. Wschr. 69: 943 (1957)
- 101) KRYNSKI, S.; KEDZIA, W.; BECLA, E.; KRASOWSKI, A.:
Différences d'activité biochimique chez staphylococcus pyogenes prélevé dans les produits pathologiques et chez les sujets sains. Ann. Inst. Pasteur 102: 231 (1962)
- 102) LACK, C.H.; WAILLING, A.G.:
A study of 435 strains of staphylococcus pyogenes with reference to factors which may contribute to pathogenity.
J. Pathol. Bact. 68: 432 (1954)
- 103) LAURELL, G.; PHILIPSON, L.; GYLLENSWÄRD, A.:
Evaluation of the recovery of staph. aur. pyogenes from the faeces of children. Acta paediat., Uppsala, 48 Suppl. 117: 44 (1959)
- 104) LAURELL, G.; WALLMARK, G.:
Studies on staphylococcus aureus pyogenes in a children's hospital. 1. Incidence in patients and staff. Acta path. microbiol. scand. 32: 424 (1953)

- 105) LAURELL, G.; WALLMARK, G.:
4. Staphylococcus aureus and infantile gastroenteritis.
Acta path. microbiol. scand. 32: 554 (1953)
- 106) LEWKOWICZ, X.:
Recherches sur la flore microbienne de la bouche des
nourissons. *Arch. med. exper.* 13: 633 (1901)
- 107) LIEB, F.:
Weitere Versuche über die Wirkung der Staphylokoagulase
und des Koagulums. *Arch. Hyg. Bakt.* 148: 237 (1964)
- 108) LIEB, C.W.; CHAPMAN, G.H.:
Bacteriology of the intestinal tract in certain chronic
diseases. 3. The possible role of upper respiratory in-
fection. *Rev. of Gastroenterology* 5: 306 (1938)
- 109) LINDEMANN, J.:
Die Staphylokokkeninfektionen. In: GRUMBACH; KIKUTH: *Die
Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger.*
(Thieme, Stuttgart 1958)
- 110) LINZENMEIER, G.:
Staphylokokken der Nase. *Deutsche med. Wschr.* 89: 1041
(1964)
- 111) LOVE, G.J.; GEZON, H.M.; THOMPSON, D.J.; ROGERS, K.D.;
HATCH, T.F.:
Relation of staphylococcal infection in newborn infants
to contamination of nurses hands and surrounding environ-
ment. *Pediatrics* 32: 956 (1963)
- 112) LUDLAM, G.B.:
Incidence and penicillin sensitivity of staphylococcus
aureus in the nose in infants and their mothers.
J. Hyg. 51: 64 (1953)
- 113) LYON, H.B.; RANITZ, L.A.:
Staphylococcus aureus in an outbreak of infantile diar-
rhea. *Pediatrics* 5: 617 (1950)
- 114) MARGRET, W.:
Die Krankenhausstaphylokokken. Ein Beitrag zur Epidemio-
logie der Staphylokokkenerkrankungen im Säuglingsalter.
Beiheft zum *Arch. Kinderheilk.* Nr. 43 Stuttgart: F. Enke
(1961)
- 115) MARKS, J.:
The standartisation of staphylococcal α -antitoxin, with
special reference to anomalous haemolysins including
 β -lysin. *J. Hyg.* 49: 52 (1951)
- 116) MARKS, J.:
Recognition of pathogenic staphylococci: with notes on
non-specific staphylococcal haemolysin. *J. Path. Bact.*
64: 175 (1952)
- 117) MARKS, J.; VAUGHAN, A.C.T.:
Staphylococcal β -haemolysin. *J. Path. Bact.* 62: 597
(1950)
- 118) MARTYN, G.:
The relation of staphylococcus pyogenes to infantile
diarrhoea and vomiting. *Brit. med. J.* II: 1146 (1949)

- 119) MARTYN, G.:
Staphylococci in the newborn. Their coagulase production and resistance to penicillin and streptomycin.
Brit. med. J. 1: 710 (1949)
- 120) MATTHIAS, J.Q.; SHOOTER, R.A.; WILLIAMS, R.E.O.:
Staphylococcus aureus in the faeces of hospital patients.
Lancet 1: 1172 (1957)
- 121) MC FARLAN, A.M.:
Incidence of pathogenic staphylococci in the nose.
Brit. med. J. 2: 939 (1938)
- 122) MC FARLAN, A.M.; CONE, P.B.; TEE, G.H.:
Variations in bacteriology of throat and rectum of infants in two maternity units. Brit. med. J. 11: 1140 (1949)
- 123) MEYER, W.:
Die endemische Verbreitung von Staphylokokken in Entbindungsanstalten. Zbl. Bakt. (I Orig.) 168: 542 (1957)
- 124) MILES, A.A.; WILLIAMS, R.E.O.; CLAYTON-COOPER, B.:
The carriage of staphylococcus (pyogenes) aureus in man and its relation to wound infection.
J. Path. Bact. 56: 513 (1944)
- 125) MILLER, D.L.; GALBRAITH, N.S.; GREEN, S.:
Nasal carriers of penicillin-resistant staphylococci in the general population. Brit. J. Prev. Soc. Med. 16: 203 (1962)
- 126) MILLIAN, St.J.; BALDWIN, J.N.; RHEINS, M.S.; WEISER, H.H.:
Studies on incidence of coagulase-positive staphylococci in a normal unconfined population. Amer. J. publ. Hlth. 50: 791 (1960)
- 127) MINCK, R.; GALLERON, K.A.; KIRN, A.; WILLARD, D.:
Über das Vorkommen von enterotoxischen Staphylokokken in Stühlen hospitalisierter Säuglinge trotz Abwesenheit von Symptomen seitens des Verdauungstraktes. Zbl. Kinderheilk. 58: 21 (1956) Ref. Original: Strasbourg med., N.S., 7: 335 (1956)
- 128) MOORE, B.; GARDNER, A.M.N.:
A study of post-operative wound infection in a provincial general hospital. J. Hyg. 61: 95 (1963)
- 129) MOUSTARDIER, G.; BENTEGEAT, J.; Le NOC, P.:
Etude des modifications de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant sous l'influence des antibiotiques. Ann. Inst. Pasteur, Paris, 91: 10 (1956)
- 130) MOUSTARDIER, G.; BENTEGEAT, J.; Le NOC, P.:
Contribution de la flora intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant. Ann. Inst. Pasteur, Paris 90: 489 (1956)
- 131) MOUSTARDIER, G.; DULONG de ROSNAY, C.; TOURNIERIE, J.:
Rôle des pathogènes staphylocoques dans les syndromes intestiaux de l'adulte. Rev. Immunolog. 21: 96 (1957)
- 132) MUGH, H.:
Über eine Vorstufe des Fibrinfermentes in Kulturen von Staphylokokken. Biochem. Zeit. 14: 143 (1908)

- 133) MUNCH-PETERSEN, E.; CHRISTIE, R.:
On the effect of the interaction of staphylococcal β -toxin and group B streptococcal substance on red blood corpuscles and its use as a test for the identification of streptococcus agalactiae. J. Path. Bact. 59: 367 (1947)
- 134) MUNCH-PETERSEN, E.; CHRISTIE, R.; SIMMONS, R.T.:
Further notes on a lytic phenomenon shown by group B streptococci. Austr. J. exper. biol. med. Sci. 23: 193 (1945)
- 135) MURRAY, R.G.E.; PEARCE, R.H.:

Canad. J. Res. 27: 254 (1949) (zit. nach Schmidt, 1965)
- 136) NAIDU, P.M.N.:
Zur Hämolyse der Staphylokokken in Schafblutagarplatten. Zbl. Bakt. (I Orig.) 132: 47 (1934)
- 137) NEISSER; WECHSBERG:
Über das Staphylotoxin. Ztschr. Hyg. Infektionskr. 36: 299 (1901)
- 138) NOBLE, W.C.; WILLIAMS, R.E.O.; JEVONS, M.P.; SHOOTER, R.A.:
Some aspects of nasal carriage of staphylococci. J. clin. Path. 17: 79 (1964)
- 139) OCKLITZ, H.W.; SCHMIDT, E.F.:
Stuhlflora-Analysen bei mit Antibiotika behandelten Säuglingen. Zbl. Bakt. (I Orig.) 174: 402 (1959)
- 140) OCKLITZ, H.W.; SCHMIDT, E.F.:
Antibiotika und die Mikroben im Säuglingsstuhl. Arch. Kinderheilk. 160: 147 (1960)
- 141) OEDING, P.; AUSTARHEIM, K.:
The occurrence of staphylococci in the intestinal contents after treatment with antibiotics. Acta pathol. microbiol. scand. 35: 473 (1954)
- 142) OEHRING, H.:
Die Verwendung des Bacterium anitratum zum Nachweis der Hyaluronidase bei Staphylokokken. Zbl. Bakt. (I Orig.) 176: 59 (1959)
- 143) OEHRING, H.:
Über die Isolierung und antibiotische Empfindlichkeit fäkaler Staphylokokken. Med. Klin. 58: 1226 (1963)
- 144) OEHRING, H.; FUNK, G.:
Vergleichende Untersuchungen zur Toxinbildung von sensiblen und resistenten pyogenen Staphylokokken. Arch. Hyg. 145: 376 (1961)
- 145) OTTE, H.J.; WALTER, O.:
Zum Mechanismus der staphylogenen Plasmakoagulation. Zbl. Bakt. (I Orig.) 164: 601 (1955)
- 146) PENMAN, H.G.; PULLAN, J.M.:
The occurrence and significance of staphylococcus aureus in the faeces. Brit. J. Surg. 46: 246 (1958)
- 147) PÖHN, H.P.:
Zur Differenzierung von Staphylokokken. Z. Immun. Forsch. 116: 92 (1958)

- 148) PRISSICK, F.H.:
Antibiotic-resistant staphylococci and related infections.
Amer. J. med. Sci. 225: 299 (1953)
- 149) PULVERER, G.:
Untersuchungen zur Virulenzbestimmung pathogener Staphylokokken. Z. Hyg. Infektionskrankheiten 150: 211 (1964)
- 150) PULVERER, G.:
Pathogene Staphylokokken bei Mensch, Tier und Freiland.
Fortschr. Med. 83, Jg. (1965) Nr. 12: 459
- 151) REICH, TH.:
Idee und Praxis der medizinischen Statistik.
Verl. H. Huber, Bern und Stuttgart (1964)
- 152) RENTSCHNICK, P.:
Die akute Staphylokokkenenterocolitis, eine ernste Komplikation der Antibiotika-Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 80: 892 (1955)
- 153) RIECKERT, P.:
Entstehung frischer nekrotisierender Kolitiden während antibiotischer Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 80: 855 (1955)
- 154) ROEMER, G.B.; SCHMITZ, B.:
Untersuchungen über die Eignung verschiedener Methoden zur Differenzierung pathogener und apathogener Staphylokokken unter besonderer Berücksichtigung der Plasmaagglutination, Glukosamin- und Harnstoffspaltung.
Arch. Hyg. 135: 274 (1951)
- 155) ROUNTREE, P.M.; BARBOUR, R.G.H.:
Staphylococcus pyogenes in new-born babies in a maternity hospital. Med. J. Austr. 1: 525 (1950)
- 156) ROUNTREE, P.M.; FREEMAN, B.M.; BARBOUR, R.G.H.:
Nasal carriage of staphylococcus aureus in the general population and its relationship to hospitalisation and to penicillin therapy. Med. J. Austr. 2: 457 (1954)
- 157) SCHAACK, G.:
Die Differenzierung von pyogenen Staphylokokken unter Verwendung von Schwermetall- und Zuckernährböden.
Zbl. Bakt. (I Orig.) 162: 167 (1955)
- 158) SCHMIDT, E.F.:
Zur Ätiologie der akuten Durchfallstörungen des Säuglings. Med. Klinik 55: 1082 (1960)
- 159) SCHMIDT, J.:
Vergleichende Untersuchungen über das Hyaluronidase-Bildungsvermögen von Mastitisstaphylokokken und pyogenen Staphylokokken aus anderen eitrigen Prozessen.
Zbl. Bakt. (I Orig.) 166: 353 (1965)
- 160) SCHMIDT, J.:
Untersuchungen über Staphylokokken-Doppelinfectionen.
Zbl. Bakt. (I Orig.) 185: 41 (1962)

- 161) SCHMIDT, J.:
Der wert des AntibioGramms und anderer mikrobiologischer Methoden zur Differenzierung des Staphylococcus aureus und die Erkennung von Staphylokokken-Mehrfachinfektionen. Chemotherapeutika 6: 64 (1963)
- 162) SCHMIDT, J.:
Untersuchungen über Staphylokokken-Hyaluronidase. Zbl. Bakt. (I Orig.) 195: 326; 331 (1965)
197: 78 (1965)
- 163) SCHMIDT, J.:
Die Bedeutung der Hyaluronidase für die Infektiosität des Staphylococcus aureus. Ärztl. Forsch. 19: 305 (1965)
- 164) SCHWABACHER, H.; CUNCLIFFE, A.C.; WILLIAMS, R.E.O.; HARPER, G.J.:
Hyaluronidase production by staphylococci. Brit. J. exper. Path. 26: 124 (1945)
- 165) SCOTT, T.J.; YOUNG, R.M.; FANGER, H.F.:
Incidence of staphylococci associated with enteritis and their sensitivity to antibiotics. Amer. J. clin. Path. 25: 1315 (1955)
- 166) SENN, A.; LUNDGAARD-HANSEN, P.:
Zum Problem der Staphylokokkenenteritiden nach Antibiotikaverabreichung. Helv. med. Acta 21: 1 (1956)
- 167) SMELLIE, J.M.; EDIN, M.D.:
Infantile Diarrhoea. Lancet 1: 969 (1939)
- 168) SMITH, R.T.:
Epidemic staphylococcal gastroenteritis in a newborn nursery. J. Dis. Child. 92: 45 (1956)
- 169) SMITH, M.L.; PRICE, S.A.:
Staphylococcus α -haemolysin. J. Path. Bact. 47: 379 (1938)
- 170) SMITH, W.; HALE, J.H.:
The nature and mode of action of staphylococcus coagulase. Brit. J. exper. Path. 25: 101 (1944)
- 171) SOUCHON, F.; HÜTHER, W.; WARNECKE, B.:
Zur Pathogenese und Therapie der Staphylokokken-Enteritis. Arch. Kinderheilk. 151: 245 (1955)
- 172) SMITH, M.L.; PRICE, S.A.:
Staphylococcus β -haemolysin. J. Path. Bact. 47: 361 (1938)
- 173) STEPHAN, F.:
Der wert der Plasma-Agglutination zur Differenzierung der Staphylokokken. Z. Hyg. 116: 550 (1935)
- 174) SZEPSKI, O.; GONCERZEWICS, M.; LEWANDOWSKA, K.:
Die Bedeutung zusätzlicher Staphylokokkeninfektionen im Verlaufe von Diarrhoeen bei Säuglingen. ref. Zbl. Kinderheilk. 73: 264 (1960)
- 175) TAGER, M.; DRUMMOND, M.C.:
Staphylocoagulase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 128: 92 (1965)

- 176) TAUBLER, J.H.; KAPRAL, F.A.; MULD, S.:
Role of alpha-toxin in lesion by staphylococcus aureus on sutures subcutaneously implanted in mice.
J. Bact. 86: 51 (1963)
- 177) TAYLOR, J.; POWELL, B.W.; WRIGHT, J.:
Infantile diarrhoea and vomiting. *Brit. med. J.* 11: 117 (1949)
- 178) TODD, A.S.; HOPPS, P.O.D.:
Staphylococcal enteritis. Two associated fatal cases.
Lancet 11: 749 (1955)
- 179) TOLENTINO, P.:
The importance of staphylococci in infantile parenteral gastroenteritis. *Arch. Dis. Childh.*, London, 27: 262 (1952)
- 180) TSCHISTOWITSCH, G.M.:
Über die pathogenen Staphylokokken im Darmkanal von Kindern und ihre Bedeutung bei Ruhr. *Pediatrics*, Dtsch. Ausgabe 1955: 52; *Ref. Zbl. Kinderheilk.* 60: 75 (1957)
- 181) URBAN, N.; LYSCHIK, B.:
Klinische Studie zum Staphylokokken-Hospitalismus.
Kinderärztl. Praxis 31: 165 (1963)
- 182) VOGELSANG, Th.M.:
Methoden zur Differenzierung der Staphylokokken.
Krankenhaus 56: 142 (1964)
- 183) VOGELSANG, Th.M.; HAALAND, H.:
Studie of pathogenic staphylococci in the upper respiratory tract of members of hospital staff.
Acta path. microbiol. scand. 45: 67 (1951)
- 184) WATTIEZ, R.; LINZ, R.:
Les staphylocoques pathogènes dans la digestive du nourrisson. *Acta paediat. Belg.* 8: 124 (1954)
- 185) WEINGARTNER, L.:
Floraänderungen stationärer Patienten unter Berücksichtigung der antibiotischen Therapie und ihrer möglichen Schäden. *Arztl. Wschr.* 11: 341 (1956)
- 186) WHITE, A.; SMITH, J.:
Nasal reservoir as the source of extranasal staphylococci. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 3: 679 (1963)
- 187) WILLIAMS, R.E.O.:
Carriage of staphylococci in the newborn.
Lancet 11: 173 (1961)
- 188) WILLIAMS, R.E.O.:
Healthy carriage of staphylococcus aureus: its prevalence and importance. *Bact. Rev.* 27: 56 (1963)
- 189) WILLIAMS, R.E.O.; HARPER, G.J.:
Determination of coagulase and alpha-haemolysin production by staphylococci. *Brit. J. exper. Path.* 27: 72 (1946)
- 190) WILLIAMS, R.E.O.; HARPER, G.J.:
Staphylococcal haemolysins on sheep-blood agar with evidence for a fourth haemolysin. *J. Path. Bact.* 59: 69 (1947)

- 191) WILLIAMS, R.E.O.; MILES, A.A.:
Infection and sepsis in industrial wounds of the hand.
Spec. Rep. Series Nr 266 pp 45 (1949)
- 192) WISEMAN, G.M.:
Some characteristics of the beta-haemolysin of staphylococcus aureus. J. Path. Bact. 89: 187 (1965)
- 193) WOLFISH, M.G.:
A review of 518 cases treated at the hospital for sick children during 1951 and 1952. J. Pediat. 43: 675 (1953)

Zum Schluß danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Maassen für die freundliche Überlassung des Themas und die gegebene Möglichkeit, die Untersuchungen im Robert Koch-Institut durchzuführen.

Meinen besonderen Dank möchte ich auch Herrn Obermedizinalrat Dr. med. H. Hussels für die Unterstützung und Beratung bei der Aneignung der Untersuchungsmethodik im Landesmedizinalunter-suchungsamt Berlin (Leiter: Medizinaldirektor Dr. med. A. Koehn) aussprechen.

Weiterhin bin ich folgenden Damen und Herren für ihre Hilfe bei der Beschaffung des Untersuchungsmateriales zu Dank verpflichtet: Herrn Dr. med. Wernecke (Kinderklinik Rüsternallee, Direktor: Prof. Dr. med. Wiesner), Frau Professor Dr. med. Ballowitz (Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus, Direktor: Prof. Dr. med. Loeschke), Frau Dr. med. Drews (Krankenhaus Moabit, Direktor: Prof. Dr. med. Brugsch), Herrn OA Dr. med. Gildemeister (Kinderkrankenhaus Wedding, Direktor: Prof. Dr. med. Werner) und Herrn Medizinaldirektor Dr. med. Ortmann (Gesundheitsamt Tiergarten). Herrn Dr. Gottschewski (Wiss. Rat am Bundesgesundheitsamt) danke ich für die Beratung bei der Durchführung der statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 20. August 1939 wurde ich, Gertraud Reinecke, als Tochter des Landgerichtsdirektors Dr. Rudolf Reinecke und seiner Ehefrau Else, geborene Wickardt, in Magdeburg als drittes von vier Kindern geboren.

1945 wurde ich in Wernigerode eingeschult. Nach Beendigung der Grundschule besuchte ich von 1953 bis 1957 die Oberschule in Wernigerode und legte die Reifeprüfung ab.

Da ich keine Zulassung zum Studium erhielt, arbeitete ich ein Jahr im Labor des Bezirks-Hygiene-Institutes in Wernigerode. Nachdem mein Antrag 1958 erneut von der Universität abgelehnt wurde, bewarb ich mich an der Medizinischen Fachschule in Magdeburg. Nach einem zweijährigen Lehrgang schloß ich 1960 die Ausbildung als medizinisch-technische Assistentin mit dem Staatsexamen ab. Von September 1960 bis April 1961 arbeitete ich im Hygiene-Institut der Medizinischen Akademie in Magdeburg. In dieser Zeit nahm ich in West-Berlin an der Sonderprüfung zur Anerkennung des Reifezeugnisses teil.

Im Mai 1961 begann ich mit dem Medizinstudium an der Freien Universität in Berlin. Im März 1964 bestand ich das Physikum und im Herbst 1967 schloß ich das Studium an der Freien Universität mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

